

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung, Parodontologie, Endodontologie,
Präventive Zahnmedizin und Kinderzahnheilkunde
(Direktor: Prof. Dr. med. dent. T. Kocher)
im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Karl-Friedrich Krey)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Auswirkungen von Diabetes mellitus und der metabolischen Kontrolle auf
die Karieserfahrung in einer 11-jährigen Longitudinalstudie**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2021

vorgelegt von:
Julia Charlotte Schmolinsky
geb. am: 25.07.1990
in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich, stellvertretender Dekan

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Kocher

2. Gutachter: Prof. Dr. Michael A. Nauck

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Universität Greifswald, Hörsaal des ZZMK

Tag der Disputation: 30.03.2023

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG	4
1.1 Diabetes mellitus	4
1.1.1 Pathomechanismus und Ätiologie	4
1.1.2 Gut und schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes	5
1.1.3 Ernährung als Risikofaktor für Typ-2-Diabetes	6
1.1.4 Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland	7
1.1.5 Verteilung des Typ-2-Diabetes innerhalb Deutschlands	8
1.2 Koronarkaries	10
1.2.1 Pathomechanismus für die Kariesentstehung	10
1.2.2 Risikofaktoren für die Kariesentstehung	11
1.2.3 Prävalenz in Deutschland	13
1.3 Studienüberblick.....	13
1.3.1 Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Koronarkaries	13
1.3.2 Mögliche Pathomechanismen.....	19
1.3.2.1 Einfluss des Speichels	19
1.3.2.2 Veränderungen des Speichels bei Diabetes mellitus	20
1.4 Ziel der Studie	20
2 METHODE UND DATENERFASSUNG	21
3 ERGEBNISSE.....	24
4 DISKUSSION	25
4.1 Ergebnisse	25
4.2 Vergleich mit anderen Studien	26
4.3 Der gut eingestellte Diabetiker.....	28
4.4 Der schlecht eingestellte Diabetiker.....	29
4.5 Gründe für eine höhere Koronarkarieserfahrung bei Diabetikern	30
4.6 Schlussfolgerung	31
5 ZUSAMMENFASSUNG	33
6 SUMMARY	34
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	36
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	41
9 TABELLENVERZEICHNIS	41
10 PUBLIKATION	41
11 DANKSAGUNG.....	53

1 EINLEITUNG

Die Erkrankungen Diabetes mellitus und Karies sind an sich wissenschaftlich weitreichend untersucht, dennoch ist über den Zusammenhang dieser beiden Zivilisationskrankheiten noch recht wenig bekannt. Zum einem betrachten wir die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus, die durch eine Störung der Insulinsekretion oder -wirkung entsteht. Durch die Hyperglykämie und deren weitreichende Folgen kann Diabetes mellitus bis hin zum Tod führen. Weltweit tritt Diabetes mellitus mit einer Prävalenz von 9,3% auf, d.h. es sind derzeit über 460 Millionen Menschen (20-79 Jährige) davon betroffen, Tendenz steigend (IDF Diabetes Atlas 2019). Zum anderen betrachten wir die multifaktorielle Populationserkrankung Karies, die durch das Zusammenwirken potenziell pathogener Mikroorganismen und potenziell pathogener ökologischer Faktoren entsteht und dadurch die Zahnhartsubstanz irreversibel zerstören kann (Hellwig et al. 2013).

Diese Arbeit widmet sich dem Ziel, neue Erkenntnisse zum Effekt des Diabetes mellitus auf die Koronalkaries in Erfahrung zu bringen. Im Folgenden werden diese beiden Zivilisationskrankheiten näher erläutert, aktuell verfügbare Studien vorgestellt und mögliche Pathomechanismen beschrieben, wie Diabetes mellitus auf Karies mit einwirken könnte.

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Pathomechanismus und Ätiologie

Diabetes mellitus ist eine heterogene Stoffwechselerkrankung, bei der es zur chronischen Hyperglykämie als Leitbefund kommt. Ursächlich tritt eine Störung der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung auf (Nauck et al. 2017). Es werden folgende Formen des Diabetes mellitus klassifiziert: Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, andere spezifische Diabetes-Typen und Gestationsdiabetes.

Dem Typ-1-Diabetes liegt eine β -Zellzerstörung zugrunde, die zu einem absoluten Insulinmangel führt und meist immunologisch bedingt ist (Nauck et al. 2017). Typ-2-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine überwiegende Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel und kann sich bis zu einem sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken (Nauck et al. 2017). Typ-2-Diabetes tritt überwiegend im Erwachsenenalter auf, meist ab 40 Jahren. Zunehmend manifestiert er sich aber früher, vermutlich durch die zunehmende Verbreitung von Adipositas, mangelnde Bewegung und inadäquate Ernährung (IDF Diabetes Atlas 2019). Die Ätiologie ist multifaktoriell und durch genetische Prädisposition geprägt.

Die Gründe für eine Entstehung eines Diabetes mellitus sind noch nicht ausreichend geklärt. Allerdings wird ein starker Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas sowie mit höherem Alter als auch mit ethnischer Herkunft und Familienanamnese angenommen (IDF Diabetes Atlas 2019).

Zahlreiche Folgeerkrankungen können aufgrund erhöhter Blutglukosewerte entstehen, die unbehandelt zum Tod führen können. Die verbreitetsten Begleiterkrankungen bei Diabetes mellitus sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die durch Angina pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz offenbart werden. Augen-, Nieren- und Nervenerkrankungen gehören zu den häufigsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (IDF Diabetes Atlas 2019). Durch Gewichtsreduktion, Bewegung und gute Ernährung sowie durch eine gute medikamentöse Einstellung des Diabetes mellitus können die Risiken einer Folgeerkrankung jedoch stark reduziert werden.

Diagnostiziert wird Diabetes mellitus durch Blutkontrollen

- mit einem Gelegenheits-Plasmaglukosewert von $\geq 200 \frac{mg}{dl}$ ($\geq 11,1 \frac{mmol}{l}$),
- mit einem Nüchtern-Plasmaglukosewert von $\geq 126 \frac{mg}{dl}$ ($\geq 7 \frac{mmol}{l}$),
- durch den oralen Glukosetoleranztest (OGTT) mit einem OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma von $\geq 200 \frac{mg}{dl}$ ($\geq 11,1 \frac{mmol}{l}$) und
- durch die Bestimmung des Hämoglobin A_{1c}-Wertes (HbA_{1c}) mit HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ ($\geq 48 \frac{mmol}{mol}$ Hb) (Nauck et al. 2017).

Das HbA_{1c} ist das Hämoglobin, an welches im Blut als ein Bestandteil der Erythrozyten ein Molekül Glukose gebunden ist. Der gemessene Wert an HbA_{1c} spiegelt den Langzeit-Blutglukosegehalt wider und wird zur Kontrolle des Blutzuckers bei Diabetikern als auch als Risikofaktor für Diabetes mellitus eingesetzt (Weykamp 2013).

1.1.2 Gut und schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes

Gemäß der aktuellen „Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes“ soll ein gemeinsames Therapieziel zwischen Patienten mit Typ-2-Diabetes und deren behandelnden Ärzten vereinbart und dieses im Verlauf der Erkrankung individuell überprüft werden (NVL 2021). Erst nach der Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen durch Anpassung bestimmter Lebensgewohnheiten und dem Nicht-Erreichen der zuvor vereinbarten Therapieziele soll eine medikamentöse Therapie initiiert werden (NVL 2021). Unter

Berücksichtigung des persönlichen Risikoprofils soll die Reduzierung der Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus unter der Kontrolle des HbA1c-Wertes gegen die Minimierung der durch Medikamente verursachenden Belastung (z.B. Hypoglykämie, Gewichtszunahme) abgewogen werden (NVL 2021).

Um Folgeerkrankungen wie beispielsweise mikrovaskuläre Schäden zu vermeiden und eine hohe Lebenserwartung zu gewährleisten, sollte der Patient möglichst mit einem niedrigen HbA1c-Wert ($\leq 7,5\%$) gut eingestellt sein (NVL 2021). Gleichzeitig steigt bei einem zu niedrigen HbA1c-Wert unter hoher Medikamenteneinnahme das Risiko an, an einer Hypoglykämie und an den Arzneimittelnebenwirkungen zu leiden. Daher schlägt die Nationale VersorgungsLeitlinie einen individuellen HbA1c-Therapiezielwert vor, wobei in einem HbA1c-Zielkorridor von 6,5-7,5% individuell eine Nutzen-Schaden-Abschätzung abgewogen werden sollte (NVL 2021).

Das Risiko eines über lange Zeit schlecht eingestellten Diabetikers an Begleiterkrankungen zu leiden ist höher als das eines gut eingestellten Diabetikers (Heller et al. 2014). Mögliche Ursachen des Nicht-Erreichens eines niedrigen HbA1c-Wertes können vielfältig sein. Neben der Erfahrung des behandelnden Arztes kommen vor allem der Patienten-Compliance und dem persönlichen Gesundheitsbewusstsein des Patienten eine hohe Bedeutung zu, das individuelle Therapieziel zu erreichen (Kostev et al. 2015). Auch psychische Erkrankungen wie Depressionen bei Diabetes-Patienten wirken sich negativ auf das Erreichen des Therapieziels aus (Kruse und Kulzer 2012).

1.1.3 Ernährung als Risikofaktor für Typ-2-Diabetes

Ein erhöhter Konsum von Zucker kann das Risiko beeinflussen, an Typ-2-Diabetes zu erkranken (Fidler Mis et al. 2017). Denn durch einen erhöhten Zuckerkonsum steigt der Blutzuckergehalt an und belastet dadurch die Bauchspeicheldrüse, die vermehrt Insulin bereitstellen muss. Durch diese dauerhafte Mehrbelastung steigt das Risiko an, an Diabetes mellitus zu erkranken. Außerdem kann der vermehrte Zuckerkonsum eine Gewichtszunahme bis hin zu einer Adipositas zur Folge haben, die das Erkrankungsrisiko für Diabetes mellitus ebenfalls erhöht.

In einer Studie wurde das Risiko untersucht, durch übermäßigen Zuckerkonsum an Diabetes mellitus zu erkranken (Schulze et al. 2004). Die Studie fand heraus, dass bei den Teilnehmern, die mehr als 250 ml eines zuckerhaltigen Getränkes täglich verzehrten, das

Risiko in den nachfolgenden 5 Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken um das 1,8-fache erhöht war, verglichen mit den Teilnehmern, die weniger als 250 ml pro Woche verzehrten.

Vor allem sind es Softdrinks, die die Kalorienaufnahme erhöhen und dadurch die Gewichtszunahme fördern. Denn der Glykämische Index (Maß zur Bestimmung der Wirkung eines kohlenhydrathaltigen Lebensmittels auf den Blutzuckerspiegel) von Softdrinks ist größer als jener von Fruchtsäften (DGE 2007). Dadurch haben Softdrinks zwar einen höheren Energiegehalt, aber ein schwächeres Sättigungsgefühl als Fruchtsäfte, was zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme führt. In einer Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass der Großteil der Studien eine Assoziation zwischen zuckergesüßten Getränken und Gewichtszunahme bestätigten (Malik et al. 2006).

Die WHO empfiehlt aufgrund der positiven Assoziation zwischen Zuckeraufnahme und Gewichtszunahme, den Konsum von zugesetztem Zucker inklusive Sirup und Honig unter 50 g Zucker pro Tag zu halten (WHO 2015). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung rät von dem Konsum Zucker gesüßter Lebensmittel und Getränke ab (DGE 2021).

1.1.4 Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland

Laut dem Gesundheitsbericht der Deutschen Diabetes Gesellschaft und DiabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (DDG und diabetesDE 2018) wurde bei etwa 10% der deutschen Bevölkerung Diabetes mellitus diagnostiziert. Mit 9,5 Millionen Menschen zählt Deutschland damit zu den Ländern mit der höchsten Anzahl an Diabetes-Patienten in Europa und liegt weltweit auf Rang acht (IDF Diabetes Atlas 2019). Jedes Jahr werden rund 500.000 Neudiagnosen in Deutschland gestellt (Goffrier et al. 2017). Die Prävalenz wird auf $\geq 9\%$ bei den 20-79 Jährigen geschätzt (IDF Diabetes Atlas 2019). Entsprechend der standardisierten Gesamtprävalenz auf die deutsche Allgemeinbevölkerung haben ca. 7,1% einen Typ-2-Diabetes (DDG und diabetesDE 2018). Daher ist der Typ-2-Diabetes mit 95% die häufigste Diabeteserkrankung in Deutschland. Die Dunkelziffer von an Diabetes mellitus Erkrankten wird auf 2 Millionen Menschen in Deutschland geschätzt, wobei vor allem der Typ-2-Diabetes meist symptomlos oder aufgrund unspezifischer Symptome zu spät und häufig erst durch eine Routineuntersuchung erkannt wird. Seine Prävalenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren stark an und erreicht seinen Peak im Altersbereich von 75-85 Jahren (Goffrier et al. 2017). Aktuell leiden ca. 1 Million Menschen über 80 Jahre an Typ-2-Diabetes (DDG und diabetesDE 2018). Basierend auf unterschiedlichen Berechnungen der Prävalenz kommt es in verschiedenen Studien zu abweichenden Schätzungen (DDG und diabetesDE 2018). Dennoch

lässt sich ein genereller Trend in den letzten Jahren feststellen: die kontinuierliche Zunahme der Diabetes-Prävalenz. Diese Zunahme betrifft vor allem Bevölkerungsgruppen ab 65 Jahren und Personen mit niedrigem Bildungsstatus, hohem Body-Mass-Index (BMI) ($\geq 30 \frac{kg}{m^2}$) und geringer körperlicher Aktivität (DDG und diabetesDE 2018).

In dem aktuellen Bericht des Robert Koch-Instituts „Nationale Diabetes-Surveillance“ (RKI 2019) wird jedoch betont, dass eine Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus erst unter gemeinsamer Berücksichtigung sowohl des bekannten dokumentierten Diabetes mellitus als auch des unbekanntes Diabetes mellitus resultieren kann. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass der bekannte Diabetes mellitus in der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung im Jahr 2010 im Vergleich zum Jahr 1998 zugenommen hat. Jedoch habe der unbekanntes Diabetes mellitus im genannten Zeitraum gleichermaßen abgenommen, sodass auf eine resultierende nahezu gleichbleibende Gesamtprävalenz geschlossen werden konnte.

1.1.5 Verteilung des Typ-2-Diabetes innerhalb Deutschlands

Während die standardisierte Prävalenz von Diabetes mellitus im Jahr 2015 im Westen Deutschlands durch Analysen auf Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten auf den Wert 8,9% geschätzt wurde, wurde im Osten des Landes eine Prävalenz von 11,6% angenommen (DDG und diabetesDE 2018). Die Publikation von Schipf et al. (Schipf et al. 2012) kam zu dem Ergebnis, dass die höchste regional standardisierte Prävalenz von Diabetes mellitus bei den 45- bis 74-jährigen im Osten von Deutschland auf 12% und die geringste Prävalenz auf 5,8% im Süden des Landes geschätzt wurde. Diese Studie analysierte die Daten von fünf regionalen populationsbasierten Studien und einer bundesweiten Studie. Beide Publikationen zeigten im Hinblick auf die Prävalenzverteilung des Typ-2-Diabetes in Deutschland, dass sich ein Ost-West-Gefälle (DDG und diabetesDE 2018) oder genauer noch ein Nordost-Südwest-Gefälle (Schipf et al. 2012) abzeichnete, wie Abbildung 1 veranschaulicht. Besonders hohe Werte über 12% zeigten sich in kleineren Regionen Brandenburgs, in Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen (DDG und diabetesDE 2018). Im Westen Deutschlands wurden im Saarland und in Baden-Württemberg hohe Prävalenzen geschätzt. Aufgrund der regionalen Unterschiede konnte auf einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz des Typ-2-Diabetes und Deprivation, wie zum Beispiel hoher Arbeitslosigkeit oder hoher durchschnittlich gezahlter Einkommenssteuer, geschlossen werden (DDG und diabetesDE 2018).

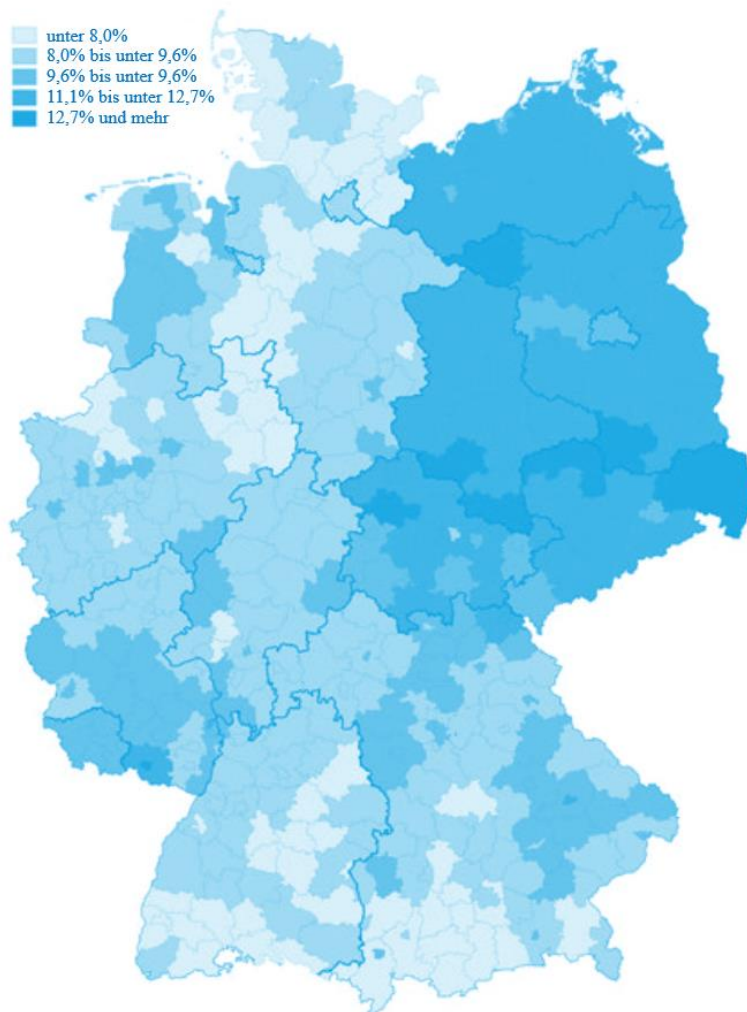


Abbildung 1: Verteilung der Prävalenz des Typ-2-Diabetes, gemittelt über die Jahre 2013 bis 2015. Quelle: (Goffrier et al. 2017)

1.2 Koronalkaries

1.2.1 Pathomechanismus für die Kariesentstehung

Der Zahnschmelz ist das härteste Gewebe des menschlichen Körpers. Dennoch würde er sich ohne unseren Speichel in der Mundhöhle zunehmend auflösen. Zahnschmelz besteht zu 95% aus anorganischem Material. Sein Hauptbestandteil ist das Hydroxylapatit ($Ca_5(PO_4)_3OH$).

Speichel wird in den Azini der drei großen Speicheldrüsen Glandula Parotis, Sublingualis und Submandibularis gebildet und auf dem Weg bis zur Sezernierung in die Mundhöhle in seiner Zusammensetzung modifiziert. Der Speichel in unserer Mundhöhle ist reich an Kalzium und Phosphat, sodass er die Zahnoberfläche remineralisieren kann (Klimek 2014). Auf diese Weise kommt es zum kontinuierlichen Austausch von Mineralien zwischen Zahn und Speichel. Wird dieses Gleichgewicht gestört, zum Beispiel durch Aufnahme von säurehaltigen Nahrungsmitteln, lösen sich Ionen aus der Zahnhartsubstanz. Dieser Vorgang der Demineralisation ist bis zu einem gewissen Grad reversibel und kann unter Vorhandensein eines höheren pH-Wertes zum Einbau von Kalzium und Phosphat in die Mikroporositäten führen, sodass der Zahn remineralisiert wird. Die Dauer der Säureproduktion der oralen Bakterien auf der einen Seite und die wichtige Pufferkapazität des Speichels auf der anderen Seite sind hauptsächlich verantwortlich für die Geschwindigkeit der Neutralisation des pH-Wertes (Klimek 2014). Hält die Demineralisation jedoch einen längeren Zeitraum bei einem niedrigeren pH-Wert an, kann es zu einem irreversiblen Prozess der Kariesentwicklung kommen.

Dabei spielen viele Faktoren, wie die Menge, die Zusammensetzung und die Fließrate des Speichels, die Dauer und die Menge der aufgenommenen kariogenen Nahrung auf der Zahnoberfläche und die persönliche Mundhygiene eine entscheidende Rolle (Hellwig et al. 2013). Kariogene Bakterien wie u.a. *Streptococcus mutans* und *Lactobacillus* wandeln in der Plaque auf der Zahnoberfläche ihr Substrat (niedermolekulare Kohlenhydrate wie Glukose) in Säure um, die den lokalen pH-Wert sinken lassen. Dadurch beginnt das Hydroxylapatit des Zahnschmelzes bei einem pH-Wert $< 5,2-5,7$ in Lösung zu dissoziieren und zu demineralisieren. Ohne die rechtzeitige Entfernung der Plaque entsteht durch diesen Prozess Zahnschmelzkaries, die bis zum Dentin und letztlich bis in die Pulpa reichen kann.

Neben dem Hauptgrund, wie lange ein Substrat unter Einfluss kariogener Bakterien auf der Zahnoberfläche verbleibt, wirken sogenannte Kofaktoren wie der soziale Status, das soziale

Umfeld sowie die persönliche Erwartungshaltung und das persönliche Gesundheitsverhalten ebenfalls auf die Kariesentstehung ein (Hellwig et al. 2013; Selwitz et al. 2007). Die weitläufigen, ineinandergreifenden Einflüsse für die Entstehung einer Karies sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

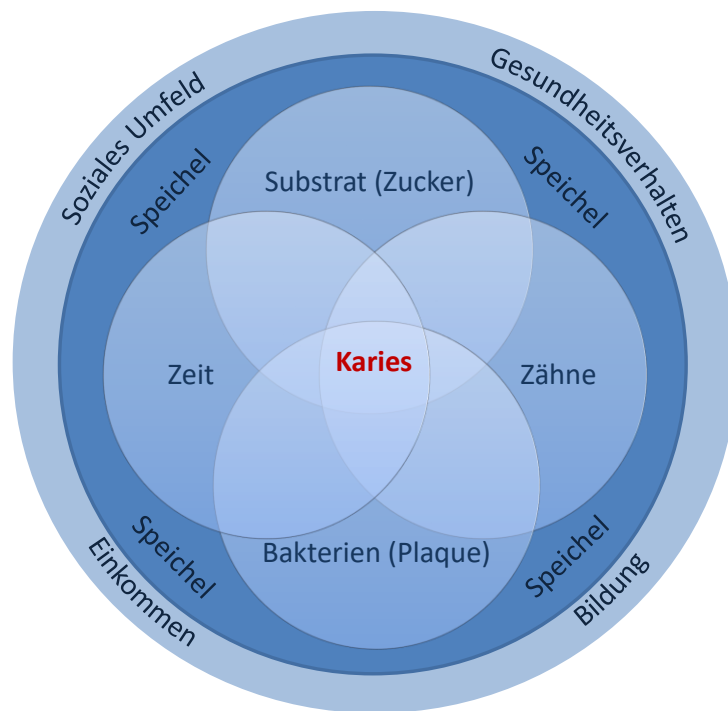


Abbildung 2: Einflussfaktoren der Kariesentstehung. (eigene Darstellung)

1.2.2 Risikofaktoren für die Kariesentstehung

Der größte Risikofaktor für die Entstehung von Karies ist mangelnde Mundhygiene durch unzureichendes oder fehlendes tägliches Zähneputzen und die dadurch entstehende und bleibende Plaque auf der Zahnoberfläche. Ein starker und andauernder Konsum von säure- und zuckerhaltigen Nahrungsmitteln lässt das Risiko ebenfalls steigen. Zudem korreliert ein geringer sozioökonomischer Status mit einer höheren Kariesrate (Splieth et al. 2016; Jordan et al. 2016), hingegen vermindert eine ausreichende Fluoridierung der Zähne das Risiko der Kariesentstehung. Denn in etlichen Studien konnte gezeigt werden, dass die tägliche Zufuhr von Fluoriden durch das Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta das entscheidende Mittel der Wahl zur Minimierung von Karies ist (Splieth et al. 2016; Brambilla et al. 1997;

Horowitz, Herschel, S. 2003). Präventiv wirken außerdem die professionelle Zahnreinigung, die zahnärztliche Motivation und Instruktion zur Zahnpflege sowie die Ernährungsberatung der Kariesentstehung entgegen (Jepsen et al. 2017).

Aufgrund ungesunder Ernährung, vor allem durch den häufigen Verzehr von niedermolekularen Kohlenhydraten, können Übergewicht oder sogar Adipositas wie auch die vermehrte Kariesbildung gleichermaßen begünstigt werden (Wiegand und Tschammler 2015). Überwiegend in Studien aus Europa und den USA konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und höherer Karieserfahrung gezeigt werden (Li et al. 2017; Moschos et al. 2006; Marshall et al. 2007; Qadri et al. 2015; Wiegand und Tschammler 2015, 2015, 2015). Eine Studie aus Schweden zeigte zudem eine mögliche Assoziation zwischen einem zu niedrigen BMI und einer erhöhten Karieserfahrung bedingt durch Essstörungen (Norberg et al. 2012). Eine Studie aus Frankreich zeigte, dass ein höherer Zuckerkonsum mit einer höheren Karieserfahrung einherging (Tramini et al. 2009). Ein Zusammenhang zwischen BMI und Karieserfahrung konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Manche andere Studien konnten gleichermaßen keinen Zusammenhang (Idrees et al. 2017) oder sogar eine inverse Assoziation zwischen erhöhtem BMI und Karieserfahrung zeigen (Idrees et al. 2017; Gonçalves et al. 2016). Insgesamt scheint die Evidenzlage bezüglich der Assoziation von BMI und Karies recht unklar.

Auch Rauchen erhöht das Risiko für Karies. Zu dieser Kernaussage, welche die Ergebnisse von 22 Studien aus 10 Jahren widerspiegelt, kam das deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2010). Wie Rauchen auf die Koronalkaries wirken könnte, konnte jedoch bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Jedoch sei davon auszugehen, dass Raucher eine schlechtere Mundhygiene als Nichtraucher haben und mehr zuckergesüßte Getränke und Snacks zu sich nehmen. Tabakkonsum fördere zudem Raucherbeläge, die zur besseren Anhaftung einer Plaque führen können.

Einen großen Effekt auf höhere DMFT-, DT- und MT-Werte habe laut der fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie die beschwerdenorientierte Inanspruchnahme zahnärztlicher Dienste (Jordan et al. 2016). In nicht adjustierten Analysen konnte man zeigen, dass jüngere Senioren (65-74 Jahre) demnach weniger Karieserfahrung hätten, wenn sie regelmäßig zahnärztliche Kontrollen durchführen ließen, als wenn sie erst bei Beschwerden die Zahnarztpraxis kontaktierten.

1.2.3 Prävalenz in Deutschland

Die Kariesentwicklung in Deutschland ist laut den Ergebnissen der aktuellen fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie DMS V (Jordan et al. 2016) seit 1997 rückläufig und verringerte sich bei den jüngeren Erwachsenen (35-44 Jahre) von 1997 bis 2014 um 30%. Lag der DMFT-Wert (Decayed, Missed and Filled Teeth-Index) 1997 noch bei 16,1 Zähnen (Micheelis und Heinrich 1999), so sank er bereits 2005 auf 14,6 (Micheelis et al. 2006) und erreichte 2014 den Wert 11,2 (Jordan et al. 2016). Die Entwicklung der Karieserfahrung bei den jüngeren Senioren (65-74 Jahre) gestaltete sich ähnlich. Der DMFT-Wert lag 1997 bei diesen bei 23,6 Zähnen, 2005 bei 22,1 Zähnen und sank 2014 auf 17,7 Zähne. Dieser Rückgang ist vor allem auf die sinkende Anzahl an gefüllten Zähnen zurückzuführen, obgleich auch die durch Karies fehlenden Zähne rückläufig sind. Der flächenbezogene DMFS-Index (Decayed, Missed and Filled Surfaces-Index) verdeutlicht diesen Trend. So sanken die Werte von 1997 bei den jüngeren Erwachsenen von 54,7 Flächen (Micheelis und Heinrich 1999) auf 31,8 Flächen in 2014 (Jordan et al. 2016) und bei den jüngeren Senioren von 102,8 (Micheelis und Heinrich 1999) auf 72,6 Flächen (Jordan et al. 2016). Auch in der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) konnte gezeigt werden, dass die Werte des DMFS-Index von SHIP-0 (1997-2001) bis SHIP-Trend (2008-2012) altersübergreifend (25-74 Jahre) sanken (Juch 2019).

In der aktuellen DMS V Studie wird die Beziehung zwischen vermehrter Karieserfahrung und niedrigerem sozialen Status deutlich (Jordan et al. 2016). Auch wird die Inanspruchnahme zahnärztlicher Dienstleistungen in Gruppen mit höherem DMFT-Werten weniger wahrgenommen. Zwischen Ost- und Westdeutschland sind keine großen Unterschiede bezüglich der Kariesprävalenzen erkennbar. Geschlechtsspezifische Unterschiede werden ebenfalls nicht deutlich.

1.3 Studienüberblick

1.3.1 Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Koronarkaries

Tabelle 1 listet aktuelle Studien auf, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob ein Zusammenhang zwischen der Karieserfahrung (DMFT-/ DMFS-Index) und dem Typ-2-Diabetes besteht. Die Studien sind nach Erscheinungsjahr absteigend geordnet, wobei die erste aufgelistete Studie die Kerndaten unserer SHIP-Studie veranschaulicht, um sie anhand der Tabelle mit den anderen Studien besser vergleichen zu können.

In der Tabelle sind fünf Studien aus Europa aufgelistet, darunter Deutschland (Schmalz et al. 2017), Schweden (Sandberg et al. 2000; Närhi et al. 1996), Finnland (Collin et al. 1998) und Kroatien (Bacić et al. 1989). Elf Studien kommen aus Asien, darunter Japan (Yonekura et al. 2017), Thailand (Hintao et al. 2007), Indien (Malvania et al. 2016; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Goyal et al. 2012; Chandrasekhara Reddy et al. 2011; Manjunath et al. 2006), Iran (Bakhshandeh et al. 2008) und Pakistan (Jawed et al. 2011). Und vier Studien wurden in Amerika durchgeführt, in den USA (Zielinski et al. 2002; Lin et al. 1999), Brasilien (Kogawa et al. 2016) und Mexiko (Patino et al. 2008). Alle Studien sind Querschnittsstudien und die meisten davon mit einem klinischem Setting. Nur zwei der Studien sind populationsbasiert (Collin et al. 1998; Närhi et al. 1996) und eine entnahm die Daten von in Wohngemeinschaften lebenden älteren Erwachsenen („community-dwelling“) (Lin et al. 1999). Nur wenige der Studien trafen die Teilnehmerauswahl zufällig (randomisiert) (Singh et al. 2016; Zielinski et al. 2002; Sandberg et al. 2000; Bacić et al. 1989). Eine Einteilung des Diabetes mellitus anhand der metabolischen Kontrolle mittels des HbA1c-Wertes nahmen nur wenige Studien vor (Yonekura et al. 2017; Kogawa et al. 2016; Malvania et al. 2016; Goyal et al. 2012; Bakhshandeh et al. 2008; Lin et al. 1999). Die meisten der Studien hatten eine Teilnehmerzahl unter 300 Personen (Bakhshandeh et al. 2008; Collin et al. 1998; Goyal et al. 2012; Hintao et al. 2007; Kogawa et al. 2016; Lin et al. 1999; Malvania et al. 2016; Närhi et al. 1996; Patino et al. 2008; Sandberg et al. 2000; Schmalz et al. 2017; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Yonekura et al. 2017; Zielinski et al. 2002).

Die Ergebnisse der Studien bezüglich der Karieserfahrung sind insgesamt unterschiedlich. Die meisten in der Tabelle aufgelisteten Studien fanden keine signifikanten Unterschiede des DMFT-Index oder der Kariesmanifestation zwischen Diabetikern und Teilnehmern ohne Diabetes mellitus (Schmalz et al. 2017; Kogawa et al. 2016; Chandrasekhara Reddy et al. 2011; Patino et al. 2008; Hintao et al. 2007; Zielinski et al. 2002; Sandberg et al. 2000; Collin et al. 1998; Närhi et al. 1996; Bacić et al. 1989). Die anderen Studien, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen herausfanden, zeigten am häufigsten, dass Diabetiker mehr Karieserfahrung als Teilnehmer ohne Diabetes mellitus hatten (Malvania et al. 2016; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Jawed et al. 2011) und gut eingestellte Diabetiker weniger Karieserfahrung als schlecht eingestellte Diabetiker (Yonekura et al. 2017; Malvania et al. 2016; Goyal et al. 2012; Bakhshandeh et al. 2008; Lin et al. 1999).

Tabelle 1: Studienüberblick

Studien-design	Stichproben-ziehung	Stichproben-größe	Alter/ Ge-schlechts-vertelung	Definition des Diabetes	Kariesvariablen	Ergebnisse
Deutschland (Schmolinsky et al. 2019)						
Longitu-dinal	prospective random multicentric	Population-based SHIP-0: 3405 noDM 186 GDM 144 SDM SHIP-1: 2552 noDM 211 GDM 99 SDM SHIP-2: 1750 noDM 188 GDM 90 SDM	<u>Alter:</u> 20-79 Jahre <u>Geschlecht:</u> SHIP-0: 1910 m/ 1825 w SHIP-1: 1481 m/ 1381 w SHIP-2: 1065 m/ 963 w	noDM: HbA1c ≤ 6.5% GDM: HbA1c < 7% SDM: HbA1c > 7%	DMFS DFS MS Anzahl gesunder Zahnflächen	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFS-Index war bei SDM größer als bei noDM. Die Werte von DFS waren bei GDM kleiner und bei SDM größer als bei noDM. Die Werte von MS waren bei SDM und GDM größer als bei noDM. Die Anzahl von gesunden Zahnflächen war bei GDM kleiner als bei SDM und noDM. DMFS-, DFS- und MS-Änderungsraten waren proportional zu den HbA1c-Werten.
Deutschland (Schmalz et al. 2017)						
Cross-sectional	prospective convenience multicentric (5 Centres)	Clinical setting Hämolyse-Patienten 66 DM 93 noDM	<u>Alter:</u> DM: 60-80 Jahre noDM: 54-80 Jahre <u>Geschlecht:</u> 102 m/ 57 w	k.A.	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte von DMFT, sowie von DT, MT und FT zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Japan (Yonekura et al. 2017)						
Cross-sectional	retrospective convenience monocentric	Clinical setting 24 GDM 84 SDM	<u>Alter:</u> 33-88 Jahre <u>Geschlecht:</u> 71 m/ 50 w	GDM: HbA1c < 75 $\frac{mmol}{mol}$ SDM: HbA1c ≥ 75 $\frac{mmol}{mol}$	DMFT MNI=Met Need Index $MNI = \frac{(MT + FT) \times 100}{DT + MT + FT}$	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte von DT waren bei GDM kleiner als bei SDM. Der MNI war bei GDM größer als bei SDM.
Brasilien (Kogawa et al. 2016)						
Cross-sectional	convenience monocentric	32 GDM 31 SDM 37 ODM	<u>Alter:</u> 34-70 Jahre <u>Geschlecht:</u> m/w	Nüchtern-Blutglukose GDM: HbA1c < 7% SDM: HbA1c ≥ 7%	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine Unterschiede zwischen GDM, SDM und noDM.
Indien (Malvania et al. 2016)						
Cross-sectional	prospective convenience monocentric	Clinical setting 120 DM 120 noDM	<u>Alter:</u> 35-74 Jahre <u>Geschlecht:</u> m/ w	GDM: HbA1c < 7 $\frac{mmol}{ml}$ SDM: HbA1c ≥ 7 $\frac{mmol}{ml}$	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT- Index war bei DM größer als bei noDM. Die Werte von DMFT, MT, DT und FT waren bei GDM kleiner als bei SDM. <u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Dabei waren die Unterschiede der DT- und FT-Werte nicht signifikant.
Indien (Seethalakshmi et al. 2016)						

Studien-design	Stichproben-ziehung	Stichproben-größe	Alter/ Geschlechts-verteilung	Definition des Diabetes	Kariesvariablen	Ergebnisse
Cross-sectional	convenience monocentric	Clinical setting 20 DM 20 noDM	<u>Alter:</u> k.A. <u>Geschlecht:</u> DM: 6 m/ 14 w noDM: 4 m/ 16 w	DM: Nüchtern-Blutglukose > 121 $\frac{mg}{dl}$ und mind. 2 Jahre Krankheitsdauer noDM: Nüchtern-Blutglukose $\leq 121 \frac{mg}{dl}$	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index war bei DM größer als bei noDM.
Indien (Singh et al. 2016)						
Case-control	retrospective random monocentric	Clinical setting 50 DM 50 noDM	<u>Alter:</u> 30-60 Jahre <u>Geschlecht:</u> m/ w	DM: Gelegenheits-Blutglukose $\geq 126 \frac{mg}{dl}$, bekannter DM seit mind. 3 Jahren, ohne Diabetes Komplikationen, keine kariespräventiven Maßnahmen (inkl. Fluorid) noDM: Gelegenheits-Blutglukose < 100 $\frac{mg}{dl}$, ohne medizinische und familiäre Vorgeschichte von Diabetes	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index war bei DM größer als bei noDM.
Indien (Swapna et al. 2013)						
Cross-sectional	prospective convenience monocentric	Clinical setting 97 Urämie-Patienten, Hämolyse > 1 Jahr, DM/ noDM	<u>Alter:</u> DM: 26-72 Jahre noDM: 26-67 Jahre <u>Geschlecht:</u> m/ w	DM: DM seit über 6 Monaten	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index war bei DM größer als bei noDM.
Indien (Goyal et al. 2012)						
Cross-sectional	convenience monocentric	Clinical setting 50 GDM 50 SDM 50 noDM	<u>Alter:</u> k.A. <u>Geschlecht:</u> 75 m/ 75 w	GDM: Nüchtern-Blutglukose < 126 $\frac{mg}{dl}$ SDM: Nüchtern-Blutglukose > 126 $\frac{mg}{dl}$ noDM: Nüchtern-Blutglukose < 100 $\frac{mg}{dl}$	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index war bei GDM kleiner als bei SDM und noDM.
Indien (Chandrasekhara Reddy et al. 2011)						
Cross-sectional Com-parative	prospective convenience monocentric	Clinical setting 500 DM 500 noDM	<u>Alter:</u> 35-74 Jahre <u>Geschlecht:</u> 500 m/ 500 w	noDM: Gelegenheits-Blutglukose < 200 $\frac{mg}{dl}$ 3 Gruppen: (a) DM < 5 Jahren (b) DM 5-10 Jahre (c) DM > 10 Jahre	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Pakistan (Jawed et al. 2011)						

Studien-design	Stichproben-ziehung	Stichproben-größe	Alter/ Geschlechts-verteilung	Definition des Diabetes	Kariesvariablen	Ergebnisse
Cross-sectional	prospective convenience multicentric	Clinical setting 398 DM 395 noDM	<u>Alter:</u> DM: 31-49 Jahre noDM: 30-50 Jahre <u>Geschlecht:</u> Je Altersgruppe 50 m/ 50 w	Blutglukose HbA1c DM: DM seit mind. 3 Jahren, keine kariespräventiven Maßnahmen (Fluorid)	DMFT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index war bei DM größer als bei noDM.
Iran (Bakhshandeh et al. 2008)						
Cross-sectional	retrospective (DM) prospective (Karies) convenience monocentric	Clinical setting 299 DM	<u>Alter:</u> 25-69 Jahre <u>Geschlecht:</u> k.A.	GDM: HbA1c < 7.6 % moderat eingestellter DM: HbA1c 7.6-8.5 % SDM: HbA1c > 8.5% 3 Gruppen: (a) DM < 7 Jahre (b) DM 7-12 Jahre (c) DM ≥ 13 Jahre	DMFT, DT, MT, FT	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Je höher der HbA1c-Wert war, desto höher war auch der DMFT-Index (bei Männern). Die Werte von MT waren höher bei jenen mit einer längeren Krankheitsdauer von DM oder mit einem höheren HbA1c- Level.
Mexiko (Patino et al. 2008)						
Cross-sectional	prospective convenience	105 DM 70 noDM	<u>Alter:</u> DM: 30-60 Jahre noDM: k.A. <u>Geschlecht:</u> k.A.	DM: DM ≥ 5 Jahre noDM: Blutglukose < 110 $\frac{mg}{dl}$	1) Häufigkeit von Karies, gefüllten Zähnen, fehlenden Zähnen 2) DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Thailand (Hintao et al. 2007)						
Stratified cross-sectional	prospective convenience monocentric	Clinical setting 105 DM 103 noDM	<u>Alter:</u> k.A. <u>Geschlecht:</u> k.A.	HbA1c noDM: Plasma-Glukose < 100 $\frac{mg}{dl}$	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index und die Werte von DS und FS zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Indien (Manjunath et al. 2006)						
Cross-sectional Comparative	retrospective (DM) prospective (Karies) convenience monocentric	Clinical setting 250 DM 250 noDM	<u>Alter:</u> DM: 27-80 Jahre noDM: 25-73 Jahre <u>Geschlecht:</u> DM: 150 m/ 100 w noDM: 143 m/ 107 w	3 Gruppen: (a) DM < 5 Jahre (b) DM 5-10 Jahre (c) DM > 10 Jahre	DMFT/DMFS	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index und die Werte von DT und FT waren bei DM kleiner als bei noDM. Die Werte von MT waren bei DM größer als bei noDM. Die Werte von DS und FS waren bei DM kleiner als bei noDM. Die Werte von MS waren bei DM größer als bei noDM. <u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFS-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
USA (Zielinski et al. 2002)						

Studien-design	Stichproben-ziehung	Stichproben-größe	Alter/ Ge-schlechts-verteilung	Definition des Diabetes	Kariesvariablen	Ergebnisse
Cross-sectional	prospective random monocentric	Clinical setting 32 DM 40 noDM	<u>Alter:</u> > 60 Jahre <u>Geschlecht:</u> DM: 12 m/ 20 w noDM: 18 m/ 22 w	HbA1c	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Schweden (Sandberg et al. 2000)						
Controlled cross-sectional	prospective random multicentric	Clinical setting 102 DM 102 noDM	<u>Alter:</u> DM: 64,8 Jahre noDM: 64,9 Jahre <u>Geschlecht:</u> DM: 64 m/ 38 w noDM: 64 m/ 38 w	GDM: HbA1c 5 - 6.0% moderat eingestellter DM: HbA1c 6.1 - 7.5% SDM: HbA1c > 7.5%	Initialkaries Manifeste Karies Sekundärkaries	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte der Initialkaries waren bei DM größer als bei noDM. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Anzahl von intakten Zähnen und dem Vorhandensein von manifesten Kariesläsionen.
USA (Lin et al. 1999)						
Cross-sectional	prospective convenience monocentric	Community dwelling 32 DM 18 noDM	<u>Alter:</u> 54-86 Jahre <u>Geschlecht:</u> m/ w	DM: Nüchtern- Blutglukose > 140 $\frac{mg}{dl}$ GDM: HbA1c \leq 9 % SDM: HbA1c > 9 %	DMFS DMFS%	<u>Signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte von DFS und FS waren bei DM kleiner als bei noDM und bei GDM größer als bei SDM. Die Werte von DS und MS waren bei DM größer als bei noDM und bei GDM kleiner als bei SDM.
Finnland (Collin et al. 1998)						
Cross-sectional	prospective convenience (DM) random (Karies) monocentric	Population-based 25 DM 40 noDM	<u>Alter:</u> 45-64 Jahre <u>Geschlecht:</u> DM: 70 m/ 63 w noDM: 62 m/ 82 w	HbA1c oGTT	DMFT DFS	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine Unterschiede zwischen DM und noDM und auch keine Unterschiede bzgl. der metabolischen Kontrolle.
Schweden (Närhi et al. 1996)						
Cross-sectional	retrospective convenience monocentric (Karies)	Population-based 12 DM 20 DM + mit kardio- vaskulärer Erkrankung 32 noDM	<u>Alter:</u> 76-86 Jahre <u>Geschlecht:</u> 22 m/ 42 w	DM: Nüchtern- Blutglukose > 7 $\frac{mmol}{l}$	Koronalkaries	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte der Koronalkaries zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM.
Kroatien (ehem. Jugoslawien) (Bacić et al. 1989)						
Cross-sectional	retrospective random monocentric	Clinical setting 222 DM und Typ-1- Diabetiker (davon 113 DM) 189 noDM	<u>Alter:</u> DM: 46,9 Jahre ODM: 43,9 Jahre <u>Geschlecht:</u> DM inkl. Typ-1- Diabetes: 130 m/ 92 w	Blutglukose HbA1c	DMFT	<u>Nicht signifikante Ergebnisse:</u> Der DMFT-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen DM und noDM und keine signifikanten Unterschiede bzgl. metabolischer Kontrolle. <u>Signifikante Ergebnisse:</u> Die Werte von MT waren bei DM größer als bei noDM.

Abkürzungen: SHIP= Study of Health in Pomerania; DM= Typ-2-Diabetes oder Patienten mit Typ-2-Diabetes; noDM= Patienten ohne Diabetes mellitus; GDM= Patienten mit gut eingestelltem Typ-2-Diabetes; SDM= Patienten mit schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes; DMFT/DMFS= Decayed, Missed, Filled Teeth/ Decayed, Missed, Filled Surfaces; w= weiblich; m= männlich; k.A.= keine Angabe, bzgl.= bezüglich

1.3.2 Mögliche Pathomechanismen

1.3.2.1 Einfluss des Speichels

Der menschliche Speichel in der Mundhöhle besteht im stimulierten Zustand zu 99,5% aus Wasser und nur zu $5 \frac{g}{l}$ aus anorganischen und organischen Substanzen (Klimek 2014). Doch genau diese feine Zusammensetzung und seine Menge in der Mundhöhle bestimmen seine wichtigen Aufgaben: Befeuchten der Mundschleimhaut, Spülfunktion sowie Eindicken und enzymatische Vorverdauung der Nahrung und antibakterielle, antivirale und antifungale Wirkungen. Die drei Puffersysteme Bikarbonat-, Phosphat- und Proteinpuffersystem sind die wichtigsten Faktoren für die Zahngesundheit (Klimek 2014).

Säuren werden durch Hydrogenkarbonat ($H_2CO_3^-$), auch Bikarbonat genannt, neutralisiert, das durch Reaktion mit Wasserstoffionen (Säure) die schwache Kohlensäure (H_2CO_3) bildet und leicht in Wasser (H_2O) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) zerfällt. Dadurch wird der pH-Wert des Speichels und der Plaque erhöht und der Zahnschmelz vor schädlichen Wirkungen der Säure geschützt. Die Konzentration des Bikarbonats ist abhängig von der Stimulation der Glandula Parotis, die bei der Nahrungsaufnahme aktiviert wird.

Die Speichelkonzentration von Phosphat hingegen ist pH-abhängig und ist am höchsten in Ruhephasen und nach Demineralisationen. Das Phosphat-Puffersystem dient der Remineralisation der Zahnhartsubstanz. Aufgrund der Aktivierung des Bikarbonat-Puffersystems durch den stimulierten Speichel wird die Dissoziation des primären Phosphates ($H_2PO_4^-$) bis zum tertiären Phosphat (PO_4^{3-}) begünstigt. Das tertiäre Phosphat wiederum hat großen Einfluss auf die Remineralisation und kann dadurch auch bei Speichelstimulation wirken. Für das Proteinpuffersystem sind noch keine genauen Erklärungen bekannt.

Auf der Zahnoberfläche befindet sich eine semipermeable Pellikelschicht, die hauptsächlich aus Glykoproteinen und sauren Prolin-reichen Proteinen besteht. Diese haftet durch die elektrostatische Bindung mit den Kalzium- und Phosphatgruppen des Hydroxylapatits des Zahnes sehr stark an der Zahnhartsubstanz. Dadurch schützt sie den Zahn und dient dem Ionenaustausch zwischen Zahnschmelz und Speichel. Nur durch diesen Ionenaustausch (v.a. Kalzium und Phosphat) kann es nach einer Demineralisation des Zahnes zu einer Remineralisation kommen und die Zahnhartsubstanz aufrecht erhalten werden. Ist jedoch die Zusammensetzung des Speichels dahingehend verändert, dass die Pufferwirkungen und der

Remineralisationsprozess gestört werden, kommt es zum Überwiegen der Demineralisation und damit zur Kariesentstehung.

1.3.2.2 Veränderungen des Speichels bei Diabetes mellitus

In einigen Studien konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus ein saurerer pH-Wert im Speichel nachgewiesen werden als bei Menschen ohne Diabetes mellitus (Goyal et al. 2012; Singh et al. 2016; Seethalakshmi et al. 2016; López-Pintor et al. 2016). Diese Veränderung könnte Auswirkungen auf die Kariesentstehung haben, da durch den sauren Speichel das Gleichgewicht des Ionenaustausches zwischen Speichel und Zahnhartsubstanz gestört wird, sodass die Demineralisation erhöht wird. Außerdem wird bei Diabetikern eine andere Speichelzusammensetzung vermutet, sodass der Anteil an Mineralien verändert (Singh et al. 2016; Mata et al. 2004) und die Proliferation an kariogenen Mikroorganismen erhöht sein könnten (Kogawa et al. 2016; Khovidhunkit et al. 2009). Eine weitere Theorie besagt, dass im Speichel eines Diabetikers eine erhöhte Glukosekonzentration vorliegt, die ebenso kariesfördernd wirken könnte (Kogawa et al. 2016; Darwazeh et al. 1991).

Eine häufige Nebenwirkung der Einnahme von Antidiabetika ist die Xerostomie (Mundtrockenheit). Durch den Mangel an flüssigem Speichel, der den Zahn stetig umspült, können die Puffersysteme des Speichels nicht gut wirken und der Zahn kann nicht ausreichend remineralisiert werden. Auch ist die Mundschleimhaut durch die Mundtrockenheit einem atypischen, trockenem Milieu ausgesetzt, das Veränderungen der Mundschleimhaut hervorrufen kann (Laurisch 2012).

1.4 Ziel der Studie

Ob sich Diabetes mellitus auf die Kariesprogression beim Erwachsenen auswirkt, ist nach derzeitigem Literaturstand nicht hinreichend geklärt. Ziel unserer Studie war es daher, mit Hilfe der Daten der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) den längsschnittlichen Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes und Koronalkaries näher zu beleuchten und die Veränderung einzelner Kariesvariablen bei Menschen ohne Diabetes mellitus sowie bei gut als auch bei schlecht eingestellten Diabetikern unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes zu analysieren.

2 METHODE UND DATENERFASSUNG

Die populationsbasierte Studie SHIP wurde im Nordosten von Mecklenburg-Vorpommern in der Region Westpommern durchgeführt (John et al. 2001). Die Studienregion umfasste die Städte Greifswald, Stralsund, Anklam und deren ehemalige Landkreise Nordvorpommern und Ostvorpommern. Das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern ist das am dünnsten besiedelte Bundesland Deutschlands (Bundesamt für Statistik).

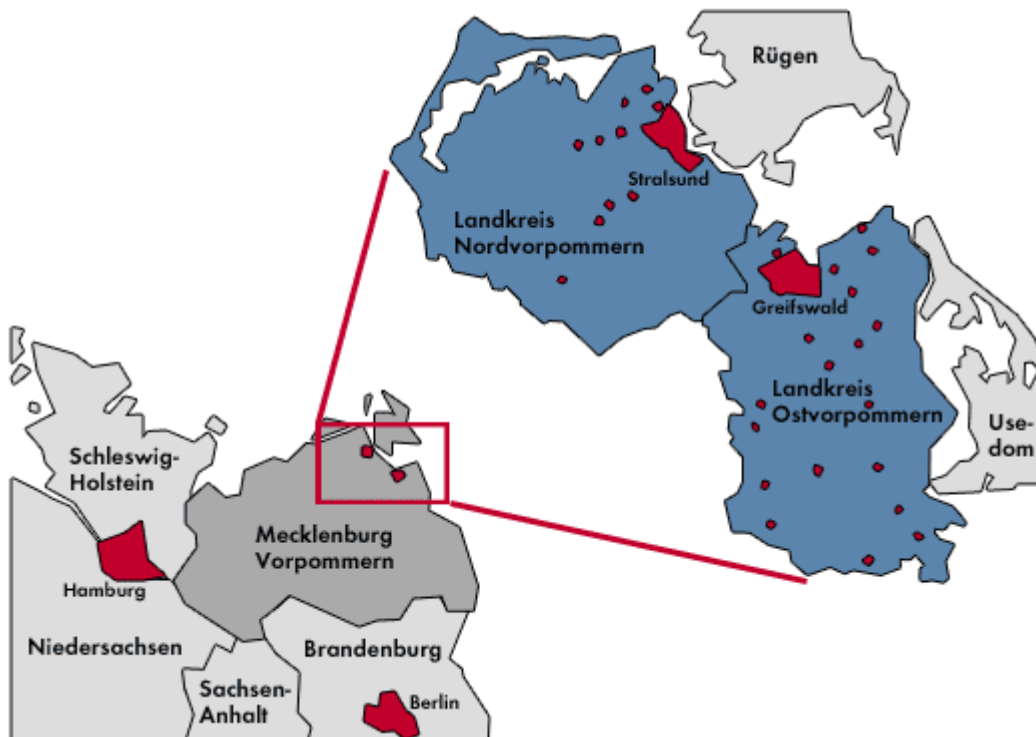


Abbildung 3: Studienregion. Quelle: (Universitätsmedizin Greifswald 2020)

Für die Basisstudie SHIP-0 erfolgte die repräsentative Stichprobenziehung in zwei Stufen (John et al. 2001). Zunächst wurden aus den oben genannten Regionen alle Ortschaften mit mehr als 1500 Einwohnern für die Teilnahme an den Untersuchungen ausgewählt (Greifswald, Stralsund, Anklam, 12 weitere Orte). Von den kleineren Orten (< 1500 Einwohner) wurden 17 von 97 Ortschaften per Zufallsprinzip ausgewählt. Anschließend wurden die Personen proportional zur Einwohnerzahl ausgewählt und in 24 Altersgruppen und Geschlechtsschichten unterteilt. Die Untersuchungen fanden zwischen 1997 und 2001 statt. Die Stichprobenziehung umfasste 7006 Personen, von denen 6265 teilnahmeberechtigt waren (126 starben, 615 zogen weg). Letztlich wurden 4308 in der Basisstudie SHIP-0 untersucht. Dies entspricht einer Beteiligung von 68,8%.

Aus der ursprünglich angedachten Querschnittstudie entwickelte sich eine longitudinal fortlaufende Studie mit SHIP-1 als 5-Jahres-Follow-up (2002-2006) und SHIP-2 als 11-Jahres-Follow-up (2008-2012), bei denen die Teilnehmer der ersten Studie SHIP-0 in Greifswald erneut eingeladen und untersucht wurden.

Die Datenerfassung umfasste (John et al. 2001):

- ein gesundheitsbezogenes Interview,
- eine zahnmedizinische Untersuchung,
- eine umfangreiche medizinische Untersuchung und
- einen Fragebogen.

Die zahnmedizinische Untersuchung beinhaltete die Beurteilung der Mundschleimhaut, der Zähne, des Zahnhalteapparates, der Funktion des kranio-mandibulären Systems und des Zahnersatzes durch speziell trainierte und kalibrierte Zahnärzte. Die Karieserfahrung wurde u.a. mittels des DMFS-Index bestimmt. Die zahnmedizinische Assistenz wurde in der Durchführung des Interviews und in dem Gebrauch eines speziellen Datenerfassungsprogrammes geschult, das während der zahnmedizinischen Untersuchung angewandt wurde (John et al. 2001). Die Ergebnisse wurden in einer computergestützten Datenbank gespeichert.

Für die vorliegende Auswertung wurden die Daten von 3735 SHIP-0-Teilnehmern, 2862 SHIP-1-Teilnehmern und 2028 SHIP-2-Teilnehmern verwendet. Die Definition des Typ-2-Diabetes erfolgte über die Selbstangabe einer ärztlichen Diagnose, über die Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten, über den HbA1c-Wert und den Gelegenheits-Blutglukose-Wert. Ein Teilnehmer wurde als Typ-2-Diabetiker definiert, wenn er entweder eine ärztliche Diagnose angegeben hatte oder blutzuckersenkende Medikamente einnahm oder einen HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ hatte oder einen Gelegenheits-Blutglukose-Wert von $\geq 11,1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ hatte. Weiterhin erfolgte eine Differenzierung bezüglich der metabolischen Kontrolle anhand des HbA1c-Wertes. Personen mit Typ-1-Diabetes wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen unterteilt:

- Teilnehmer ohne Typ-2-Diabetes,
- Patienten mit gut eingestelltem bekannten oder unbekanntem Typ-2-Diabetes (HbA1c 6,5%-7%) und

- Patienten mit schlecht eingestelltem bekannten oder unbekanntem Typ-2-Diabetes (HbA1c > 7%).

3 ERGEBNISSE

Anhand von voll adjustierten linearen gemischten Modellen konnte gezeigt werden, dass bei schlecht eingestellten Diabetikern statistisch relevante höhere DMFS-Zuwachsraten (0,716 Flächen pro Jahr) auftraten verglichen mit Teilnehmern ohne Diabetes mellitus (0,480 Flächen pro Jahr), aber auch verglichen mit gut eingestellten Diabetikern (0,473 Flächen pro Jahr) (Schmolinsky et al. 2019). Die Adjustierung erfolgte nach Alter, Geschlecht, Schulausbildung, Rauchen, Zahnarztbesuchen, Interdentalreinigung, Zahnputzfrequenz, Familienstand und Bauchumfang. Die Zuwachsrate der MS-Werte war bei Diabetikern, sowohl bei den gut (0,468 Flächen pro Jahr) als auch bei den schlecht eingestellten (0,586 Flächen pro Jahr) höher als bei den Teilnehmern ohne Diabetes mellitus (0,353 Flächen pro Jahr). Betrachtet man die DFS-Werte, konnte ein signifikant höherer Anstieg der Werte bei den schlecht eingestellten Diabetikern (0,426 Flächen pro Jahr) im Vergleich zu den Teilnehmern ohne Diabetes mellitus (0,337 Flächen pro Jahr) dargestellt werden. Dabei war die Zuwachsrate von DFS bei den gut eingestellten Diabetikern noch kleiner (0,259 Flächen pro Jahr) als die bei den Nicht-Diabetikern (0,337 Flächen pro Jahr).

Die Abbildung 2D des Papers (S.8, Figure 2D, (Schmolinsky et al. 2019)) zeigt, dass die DMFS-Zuwachsraten bei Teilnehmern mit geringeren HbA1c-Werten (hier bei 3,7% HbA1c mit 0,406 Flächen pro Jahr) kleiner waren als bei Teilnehmern mit höheren HbA1c-Werten (hier bei 7,1% HbA1c mit 0,571 Flächen pro Jahr).

Des Weiteren konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass vor allem schlecht eingestellte Diabetes mellitus-Patienten, deren Erkrankung schon länger als fünf Jahre andauerte, eine höhere DMFS-Zuwachsrate (0,743 Flächen pro Jahr) aufwiesen als Patienten mit einer Krankheitsdauer unter fünf Jahren (0,570 Flächen pro Jahr).

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisse

SHIP ist die erste prospektive populationsbasierte Longitudinalstudie, die den Einfluss des Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der metabolischen Kontrolle auf die Veränderung verschiedener Indizes zur Beschreibung der Koronarkarieserfahrung untersucht hat. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen unterteilt:

- Teilnehmer ohne Typ-2-Diabetes,
- Patienten mit gut eingestelltem bekannten oder unbekanntem Typ-2-Diabetes (HbA1c 6,5%-7%) und
- Patienten mit schlecht eingestelltem bekannten oder unbekanntem Typ-2-Diabetes (HbA1c > 7%).

Die Koronarkaries wurde durch den DMFS-Index und seine Einzelkomponenten erfasst. Einzigartig ist, dass wir durch die Studien SHIP-0, -1 und -2 unsere Ergebnisse longitudinal über den Verlauf von 15 Jahren betrachten konnten.

Wir konnten zeigen, dass die DMFS- und MS-Zuwachsraten bei schlecht eingestellten Diabetikern höher waren als bei den Teilnehmern ohne Diabetes mellitus (Schmolinsky et al. 2019). Außerdem waren die Änderungsraten des DMFS und des DFS bei schlecht eingestellten Diabetikern verglichen mit gut eingestellten Diabetikern erhöht. Diese Ergebnisse bestätigen eine Assoziation zwischen der metabolischen Kontrolle und der Koronarkarieserfahrung. Ein schlecht eingestellter Diabetiker mit hohen HbA1c-Werten zeigte eine höhere Koronarkarieserfahrung (DMFS) als ein gut eingestellter Diabetiker mit niedrigeren HbA1c-Werten oder als ein Teilnehmer ohne Typ-2-Diabetes.

In einer weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass die DMFS-Änderungsraten bei Teilnehmern mit höheren HbA1c-Werten größer waren als bei Teilnehmern mit geringeren HbA1c-Werten. Damit konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass die Koronarkarieserfahrung mit dem HbA1c-Wert positiv assoziiert war.

Außerdem war laut den Ergebnissen unserer Studie auch die Krankheitsdauer von Bedeutung. Denn schlecht eingestellte Diabetiker mit einer Krankheitsdauer über fünf Jahren hatten eine höhere Koronarkarieserfahrung (DMFS) als jene mit einer Krankheitsdauer unter fünf Jahren, während gut eingestellte Diabetiker mit einer Krankheitsdauer unter fünf Jahren ähnliche DMFS-Änderungswerte erzielten wie Teilnehmer ohne Diabetes mellitus. Ein möglicher

Grund für dieses Ergebnis könnte an einem potentiell höheren Risiko an Folgeerkrankungen bei einem längeren Krankheitsverlauf und schlechter metabolischer Einstellung von Diabetes mellitus liegen.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Eine Auflistung der Studien, die eine mögliche Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Koronalkaries untersucht haben, ist in Tabelle 1 zu finden. Deutlich werden die unterschiedlichen Ergebnisse. Viele der Studien sind kleinere Querschnittsstudien mit klinischem Setting und mit begrenzter Teilnehmerzahl unter 300 Teilnehmern (Bakhshandeh et al. 2008; Collin et al. 1998; Goyal et al. 2012; Hintao et al. 2007; Kogawa et al. 2016; Lin et al. 1999; Malvania et al. 2016; Närhi et al. 1996; Patino et al. 2008; Sandberg et al. 2000; Schmalz et al. 2017; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Yonekura et al. 2017; Zielinski et al. 2002). Nur vier Studien, davon zwei aus Indien (Chandrasekhara Reddy et al. 2011; Manjunath et al. 2006), eine aus Pakistan (Jawed et al. 2011) und eine aus Kroatien (Bacić et al. 1989) untersuchten mehr als 300 Teilnehmer. Allein daher ist unsere Studie mit insgesamt 3731 Teilnehmern in SHIP-0, 2851 Teilnehmern in SHIP-1 und 2028 Teilnehmern in SHIP-2, die longitudinal untersucht wurden, herausragend.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen den Studien ist die Unterteilung der Diabetiker anhand ihres HbA1c-Wertes und dadurch in gut und schlecht eingestellte Diabetiker, wie es auch in unserer Studie erfolgte. Nur manche Studien unterteilten den Diabetes mellitus in die genannten Kategorien und trafen auch Aussagen für diese Gruppierungen im Ergebnisteil (Yonekura et al. 2017; Kogawa et al. 2016; Malvania et al. 2016; Bakhshandeh et al. 2008; Lin et al. 1999; Goyal et al. 2012, 2012; Bacić et al. 1989). Durch diese ähnliche Diabetes-Einteilung sind die Ergebnisse der einzelnen Studien mit unseren Ergebnissen besser vergleichbar. Eine dieser Studien hat gezeigt, dass ein Minimum an Karies bei gut eingestellten Diabetikern und ein Maximum an Karies bei schlecht eingestellten Diabetikern zu finden war (Goyal et al. 2012). Dieses Resultat ist vergleichbar mit unserem Ergebnis. Zu einem ähnlichen Resultat sind zwei weitere Studien aus dem Iran und aus Indien gekommen, bei denen der DMFT-Wert bei gut eingestellten Diabetikern geringer war als bei schlecht eingestellten Diabetikern (Bakhshandeh et al. 2008; Malvania et al. 2016). Bei der iranischen Studie traf dies jedoch nur auf Männer zu (Bakhshandeh et al. 2008). Eine japanische Studie fand auch eine Abhängigkeit von der metabolischen Kontrolle eines Diabetikers auf Karies heraus (Yonekura et al. 2017). Dabei zeigte die DT-Komponente

bei gut eingestellten Diabetikern kleinere Werte als bei jenen Diabetikern mit einer schlechten metabolischen Einstellung. Es wurden in dieser retrospektiven Studie jedoch nur Diabetes-Patienten durch ein klinisches Setting untereinander verglichen, nicht aber mit Personen ohne Diabetes mellitus. Die Ergebnisse dreier anderer Studien zeigten hingegen keine Unterschiede bezüglich des DMFT-Indexes zwischen gut und schlecht eingestellten Diabetikern (Kogawa et al. 2016; Malvania et al. 2016; Bacić et al. 1989). Verglichen mit unseren Ergebnissen kamen diese Studien folglich zu einem konträren Resultat. Eine kleinere Pilotstudie aus den USA traf folgende Aussagen: Während der DFS- und FS-Wert von gut eingestellten Diabetes-Patienten erniedrigt war, zeigte der DS- und MS-Index erhöhte Werte gegenüber Diabetikern, die schlecht eingestellt waren (Lin et al. 1999). Die Zunahme der aktiven Kariesläsionen (DS) korrelierte laut dieser Studie mit der glykämischen Kontrolle. Insgesamt hätten Teilnehmer ohne Diabetes und gut eingestellte Diabetiker ähnliche DS-Werte und schlecht eingestellte Diabetiker die höchsten DS- und MS-Werte. Jedoch waren die Ergebnisse aufgrund der sehr geringen Teilnehmerzahl nicht signifikant.

Die unterschiedlichen Definitionen in den Studien über die Differenzierung eines gut oder eines schlecht eingestellten Diabetikers anhand unterschiedlicher HbA1c-Wert-Unterteilungen (Lin et al. 1999; Bakhshandeh et al. 2008; Yonekura et al. 2017) oder anhand einer anderen Blutzuckermessmethode (Goyal et al. 2012) erschweren den Vergleich dieser Studien mit unserer zusätzlich.

Alle weiteren in Tabelle 1 aufgelisteten Studien haben den Diabetes mellitus nicht in einen gut oder schlecht eingestellten differenziert, sodass deren Ergebnisse schwer vergleichbar mit unserer Studie sind (Schmalz et al. 2017; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Chandrasekhara Reddy et al. 2011; Jawed et al. 2011; Patino et al. 2008; Hintao et al. 2007; Manjunath et al. 2006; Collin et al. 1998; Närhi et al. 1996; Bacić et al. 1989). Von diesen belegten fünf Studien, darunter vier aus Indien und eine aus Pakistan, eine Abhängigkeit zwischen Diabetes mellitus und dem DMFT-Index (Manjunath et al. 2006; Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Jawed et al. 2011; Swapna et al. 2013). Vier von ihnen stellten einen höheren DMFT-Wert bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Teilnehmern ohne Diabetes mellitus fest (Seethalakshmi et al. 2016; Singh et al. 2016; Swapna et al. 2013; Jawed et al. 2011). Eine Studie fand sogar eine inverse Assoziation, wobei die Karieserfahrung (DMFT, DT, FT, DS, FS) eines Diabetikers kleiner war als bei einem Teilnehmer ohne Diabetes mellitus (Manjunath et al. 2006). Viele Studien stellten keinen Unterschied zwischen der Karieserfahrung bei Diabetikern verglichen mit

Teilnehmern ohne Diabetes fest. Darunter sind auch einige Studien aus Europa (Schmalz et al. 2017; Sandberg et al. 2000; Collin et al. 1998; Närhi et al. 1996; Bacić et al. 1989).

Eine Differenzierung des Diabetes mellitus (gut oder schlecht eingestellt) in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert bei den im vorherigen Abschnitt zitierten Studien wäre interessant gewesen, um die Ergebnisse besser einordnen und mit unseren vergleichbar machen zu können. Die meisten dieser Studien sind zudem nur Querschnittstudien mit einer kleineren Teilnehmerzahl. Diese Differenzen könnten wesentliche Gründe für die gegensätzlichen Ergebnisse im Vergleich zu unserer Studie sein.

Da unsere Studie als populationsbasierte Langzeitstudie im Nordosten von Deutschland über einen Zeitraum von insgesamt 15 Jahren mit einer hohen Teilnehmerzahl durchgeführt wurde, die den Zusammenhang zwischen Koronarkaries und gut eingestellten Diabetikern, schlecht eingestellten Diabetikern und Teilnehmern ohne Diabetes mellitus longitudinal analysierte, lassen die Ergebnisse unserer Studie eine Verallgemeinerung bezogen auf die regionale Bevölkerung zu. Um unsere Ergebnisse jedoch zu bekräftigen, fehlt es in der aktuellen Literatur an großen epidemiologischen Studien.

Im Gegensatz zu mehreren Studien der aktuellen Literatur erwies sich unsere Einteilung in einen gut und einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus als sehr sinnvoll, wie im Folgenden erläutert wird.

4.3 Der gut eingestellte Diabetiker

Ein gut eingestellter Diabetiker wies in unserer SHIP-Studie weniger Koronarkaries auf als ein schlecht eingestellter Diabetiker. Der folgende Absatz beleuchtet die möglichen Ursachen für dieses Resultat.

Die Patienten-Compliance ist bei dem Erreichen eines Behandlungsziels von großer Bedeutung. Bei Diabetes-Patienten, die motiviert sind, auf einen guten Lebensstil zu achten, indem sie sich mehr bewegen, ihre Ernährung umstellen und über die Risiken ihrer Erkrankung Bescheid wissen, ist es leichter, einen gut eingestellten Diabetes mellitus zu erreichen. Diese Patientengruppe nimmt durch ihr gutes Gesundheitsbewusstsein engmaschige Arztkontrollen wahr, um die Ziele eines guten HbA1c-Wertes zu erreichen und dadurch die Folgen der Erkrankung zu vermeiden oder zumindest einzudämmen. Naheliegend ist, dass gut eingestellte Diabetiker auch eine gute Mundhygiene betreiben, da sie im Allgemeinen auf ihre Gesundheit besser Acht geben. Durch Minimierung des Zuckerkonsums

und gute Mundpflege werden Risiken der Karies verringert. Diese Annahme bekräftigt die Hypothese, dass gut eingestellte Diabetiker weniger Karieserfahrung haben. Somit lässt sich erklären, warum in unserer Studie gut eingestellte Diabetiker weniger Koronalkaries hatten als schlecht eingestellte Diabetiker.

4.4 Der schlecht eingestellte Diabetiker

In unserer Studie zeigten schlecht eingestellte Diabetiker die höchste Koronalkarieserfahrung und die höchste Langzeitprogression verglichen mit gut eingestellten Diabetikern oder Teilnehmern ohne Diabetes mellitus. Mögliche kausale Erklärungen dafür werden im Folgenden beschrieben.

Ein schlecht eingestellter Diabetiker oder ein nicht bekannter Diabetes mellitus weist einen hohen HbA1c-Wert auf. Es ist anzunehmen, dass ein schlecht eingestellter Diabetiker oder ein über seine Erkrankung nicht Bescheid wissender Diabetiker meist ein schlechteres Gesundheitsbewusstsein oder ein mehr oder weniger großes Wissensdefizit über die Komplikationen und die Risikovermeidung seiner Erkrankung aufweist als ein gut eingestellter Diabetiker.

Eine ausgewogene Ernährung spielt eine essentielle Rolle für die Gesundheit, insbesondere für die eines Diabetikers. Der kausale Zusammenhang zwischen kalorienreicher Ernährung in Verbindung mit Bewegungsmangel und das daraus resultierende Übergewicht bis zur Adipositas führt zu einem erhöhtem Risiko, an Diabetes zu erkranken oder bei bekanntem Diabetes seinen Verlauf negativ zu beeinflussen (DDG und diabetesDE 2010). Dabei ist das Risiko bei einer starken Gewichtszunahme in jüngeren Jahren (25-40 Jahre) gegenüber einer im späteren Lebensalter (40-55 Jahre) besonders hoch, da die Belastung des Organismus durch eine größere Körperfettmasse länger bestehe (DGE 2007).

Auch der übermäßige Zuckerkonsum, bezogen auf den Saccharosekonsum, welcher ca. 90% der gesamten Zuckeraufnahme ausmacht, wirkt sich steigernd auf das Risiko aus, an Diabetes mellitus zu erkranken (DDG und diabetesDE 2018). Zumindest der hohe Konsum zuckerhaltiger Getränke (Softdrinks) konnte nachweislich einen direkten Effekt auf das Diabetesrisiko erzielen. Übermäßiger Konsum zuckerhaltiger Getränke erhöht den Blutzucker- und Insulinstieg, der sich negativ auf die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse auswirkt (DGE 2007). Das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes steigt. Zucker hat auch einen indirekten Einfluss auf Diabetes mellitus. Durch den übermäßigen Konsum

von Zucker wird die Gewichtszunahme und dadurch die Entwicklung von Übergewicht bis hin zu einer Adipositas gefördert, welche wiederum das Diabetesrisiko erhöht.

Hoher Zuckerkonsum wirkt sich nicht nur negativ auf Diabetes mellitus aus, sondern erhöht auch das Risiko, Karies zu entwickeln. Hiermit lässt sich eine Brücke zwischen den Risikofaktoren von Diabetes mellitus und Karies bauen. Ein schlecht eingestellter Diabetiker verfügt vermutlich über eine ungesündere Lebensweise und ein schlechteres Gesundheitsbewusstsein, sodass dies auf eine schlechte Mundhygiene schließen lässt, wodurch ein erhöhtes Kariesrisiko besteht. Dadurch lässt sich plausibel erklären, warum ein schlecht eingestellter Diabetiker mehr Koronalkarieserfahrung aufweist als ein gut eingestellter Diabetiker oder eine Person ohne Diabetes mellitus.

4.5 Gründe für eine höhere Koronalkarieserfahrung bei Diabetikern

Antidiabetika haben verschiedene Nebenwirkungen. Für Metformin, welches als gängigstes Medikament zur Erstmedikation bei Diabetes mellitus beworben wird, fallen vor allem Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen auf. Dennoch gilt Metformin allgemein als gut verträglich. Eine nicht so gravierend scheinende, dennoch für den Patienten sehr störende Nebenwirkung von Antidiabetika ist der verminderte Speichelfluss und die dadurch entstehende Xerostomie (Mundtrockenheit).

Ein Übersichtsbericht aktueller Studien zeigt, dass eine höhere Prävalenz von Xerostomie bei Diabetes-Patienten gegenüber Teilnehmern ohne Diabetes mellitus zu verzeichnen ist (López-Pintor et al. 2016). Außerdem zeigten alle eingeschlossenen Studien eine verminderte Speichelflussrate bei Diabetikern im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne Diabetes mellitus.

Ein trockener Mund hat viele negative Auswirkungen zur Folge. Neben einem unangenehmen Gefühl für den Patienten kommt es zur verringerten Durchfeuchtung und zum verminderten Eindicken der Nahrung. Nahrungsbestandteile bleiben wegen der verminderten Spülfunktion länger in der Mundhöhle und wirken länger auf die Zahnschmelz ohne den Schutz des mineralisierenden Speichels ein. Die Zahnschmelz ist letztlich anfälliger für Wurzelkaries und multiple Karies. Xerostomie und geringer Speichelfluss hemmen die Remineralisation des Zahnes. Die resultierende Gleichgewichtsstörung durch eine erhöhte Demineralisation kann die Entstehung einer Karies begünstigen. Eine Hypothese ist daher, dass Diabetiker durch die Einnahme von Antidiabetika anfälliger für Karies sind.

Eine zweite Hypothese ist, dass durch einen erhöhten Glukoseanteil im Speichel eines Diabetikers die Kariesentwicklung negativ beeinflusst wird. Denn es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration des Speichelzuckers bei Diabetes-Patienten gegenüber Diabetes-Gesunden erhöht ist (Darwazeh et al. 1991) und Blutglukosekonzentrationen mit Speichelglukosekonzentrationen korrelieren (Tenovuo et al. 1986; Karjalainen et al. 1996; Darwazeh et al. 1991).

Eine dritte Hypothese ist, dass durch die erhöhte Glukosekonzentration im Blut eines Diabetikers der Glukoseanteil auch in der Zahnfleischtasche erhöht sein kann, da er Kontakt zur Blutversorgung hat und somit den Zahn sensitiver für Karies macht.

Eine vierte Hypothese ist, dass durch eine höhere Proliferation von oralen Mikroorganismen wie *Streptococcus mutans* im Speichel von Diabetikern (Kogawa et al. 2016; Khovidhunkit et al. 2009), die Umwandlung der Glukose in Milchsäure zunimmt. Dadurch wird die Demineralisation des Zahnes und folglich die Kariesanfälligkeit gefördert.

Die fünfte und letzte Hypothese, die hier aufgestellt wird, ist, dass ein niedrigerer Speichel-pH-Wert eines Diabetikers verglichen mit dem eines Menschen ohne Diabetes mellitus (Goyal et al. 2012; Singh et al. 2016; Seethalakshmi et al. 2016; Schmalz et al. 2017) die Zahnoberfläche angreifbarer gegenüber Karies macht und die Proliferation azidogener Mikroorganismen fördert.

4.6 Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass schlecht eingestellte Diabetiker eine höhere Kariesprogressionsrate aufwiesen als gut eingestellte Diabetiker oder Teilnehmer ohne Diabetes mellitus. Die Koronalkarieserfahrung nahm dabei HbA1c-abhängig zu.

Es gibt eine Reihe von Hypothesen und Begründungen, die darauf hinweisen, dass Diabetiker mit einer schlecht eingestellten metabolischen Kontrolle anfälliger für Koronalkaries sein könnten. Zum einen können die Speichelparameter wie Speichelflussrate, pH-Wert und Zusammensetzung des Speichels (inklusive dem Glukosegehalt und der Menge an oralen Mikroorganismen) und der Glukosegehalt in der Zahnfleischtasche bei Diabetikern verändert sein. Zum anderen ist das Gesundheitsbewusstsein eines schlecht eingestellten Diabetikers geringer einzuschätzen als das eines gut eingestellten Diabetikers.

Die oben aufgeführten und diskutierten Studien der aktuellen Literatur zu dem Thema Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Karies bieten noch keine ausreichende Grundlage, um eine mögliche Assoziation zwischen der metabolischen Kontrolle und der Karieserfahrung zu untermauern und in Bezug auf die Veränderung von Speichelparametern diese mögliche Assoziation fundiert zu analysieren. Die meisten teilten den Diabetes mellitus nicht in metabolische Gruppen ein und nur wenige analysierten zusätzlich zum DMFT-Wert auch die Speichelparameter der Teilnehmer. Zudem zeigten sich bezüglich des Studiendesigns große Unterschiede zwischen den Studien und unserer Studie und auch zwischen den Studien untereinander. Unsere Studie hebt sich durch die HbA1c-abhängige Einteilung des Diabetes mellitus und seines longitudinalen populationsbasierten Studiendesigns mit einer Follow-up-Zeit von über 15 Jahren bei einer vergleichsweise hohen Teilnehmerzahl ab.

Für eine weiterführende Analyse unserer Ergebnisse sollte eine mögliche Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Koronalkaries zukünftig in weiteren Kohortenstudien HbA1c-abhängig betrachtet werden. Insbesondere sollte eine Analyse über die Veränderungen der oben genannten Speichelparameter eines schlecht eingestellten Diabetikers verglichen mit Teilnehmern ohne Diabetes mellitus und mit gut eingestellten Diabetikern in die Untersuchungen mit einbezogen werden, um unsere Kernergebnisse weitreichender begründen zu können.

Karies könnte neben Parodontitis ein möglicher Risikofaktor bei Diabetes-Patienten sein. Aufklärung über die Diabeteserkrankung mit deren weitreichenden möglichen Begleiterscheinungen und Risiken ist essentiell, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. Zielführend sollten prophylaktische Aufklärungen in der Zahnarzt- und Allgemeinarztpraxis eines Diabetikers mit einer geringen metabolischen Kontrolle über ein höheres Risiko für eine Koronalkariesentstehung sein, um diese Patientengruppe zu einem besseren Gesundheitsbewusstsein zu motivieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Volkskrankheiten Diabetes mellitus und Karies setzten wir unter Verwendung der Daten der großen populationsbasierten SHIP-Studie in Beziehung, um die Hypothese zu bekräftigen, dass Diabetes mellitus Auswirkungen auf Koronarkaries hat. Durch SHIP-0, -1 und -2 war es uns möglich, Daten über einen Zeitraum von insgesamt 15 Jahren (1997-2012) zu verwenden, bei der in der Baseline-Studie 3731 Personen teilnahmen. Dies ist die erste Longitudinalstudie mit einem großen Stichprobenumfang, die eine mögliche Assoziation zwischen Diabetes mellitus sowie der metabolischen Kontrolle und der Koronarkaries untersucht hat.

Die Koronarkarieserfahrung wurde mittels DMFS-Index und deren Komponenten bei den Teilnehmern im Kiefer halbseitig ermittelt. Ein Typ-2-Diabetiker wurde definiert, wenn er eine ärztliche Diagnose angegeben hatte oder blutzuckersenkende Medikamente einnahm oder einen HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ hatte oder einen Gelegenheits-Blutglukosespiegel von $\geq 11,1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ hatte. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen eingeteilt: kein Diabetes mellitus, gut eingestellter Typ-2-Diabetes (HbA1c 6,5%-7%) und schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes (HbA1c $> 7\%$). Die Daten wurden mit voll adjustierten linearen gemischten Modellen ausgewertet.

Die Ergebnisse unserer populationsbasierten 11-jährigen Longitudinalstudie wiesen auf eine HbA1c-abhängige Assoziation zwischen Diabetes mellitus und der Koronarkarieserfahrung hin. Ein schlecht eingestellter Diabetiker wies eine höhere DMFS-Langzeitprogression (0,761 Flächen pro Jahr) auf als ein gut eingestellter Diabetiker (0,473 Flächen pro Jahr) oder ein Teilnehmer ohne Diabetes mellitus (0,480 Flächen pro Jahr). Ein gut eingestellter Diabetiker hatte zudem die geringste DFS-Langzeitprogression (0,259 Flächen pro Jahr) gegenüber eines schlecht eingestellten Diabetikers (0,426 Flächen pro Jahr) und auch gegenüber eines Teilnehmers ohne Diabetes mellitus (0,337 Flächen pro Jahr).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass die Koronarkarieserfahrung bei schlecht eingestellten Diabetikern größer war als bei gut eingestellten oder bei Teilnehmern ohne Diabetes mellitus. Dieses Kernergebnis unserer Studie ist möglicherweise durch die Veränderungen des Speichels, den höheren Glukosegehalt in der Zahnfleischtasche und eine anzunehmende mangelnde Mundhygiene eines schlecht eingestellten Diabetikers, beziehungsweise durch eine gute Compliance, anzunehmende gesündere Lebensweise und damit bessere Mundhygiene eines gut eingestellten Diabetikers zu erklären.

Langfristig sind große epidemiologische Langzeitstudien anzustreben, die die Beeinflussung zwischen Diabetes mellitus und Karies abhängig von HbA1c analysieren und somit Patienten mit einem gut oder mit einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus differenziert betrachten. Um den möglichen kausalen Zusammenhang von der Diabetes geförderten Koronalkariesentstehung zu beleuchten, ist eine Analyse der Parameter Glukosegehalt, pH-Wert und Mikroorganismen im Speichel bei der Untersuchung von Teilnehmern in zukünftigen Studien zusätzlich zielführend.

Unsere Studie stellt den Anfang für weitere umfassende epidemiologische Studien dar, um zukünftig Patienten über die beiden Volkskrankheiten Diabetes mellitus und Karies aufklären und auf eine mögliche Assoziation von Diabetes mellitus auf Koronalkaries zum Schutz vor Folgeerkrankungen hinweisen zu können.

6 SUMMARY

We related the common diseases of diabetes mellitus and caries using data from the large population-based SHIP-study to strengthen the hypothesis that diabetes mellitus has an impact on coronal caries. By SHIP-0, -1, and -2, we were able to use data over a total period of 15 years (1997-2012), in which 3731 individuals participated in the baseline study. This is the first longitudinal study with a large sample size to investigate a potential correlation between diabetes mellitus and metabolic control and coronal caries.

Coronal caries experience was identified in subjects by DMFS-index and its components using the half-mouth method. A type 2 diabetic was defined via self-reported physician's diagnosis or intake of glucose-lowering drugs or from an HbA1c level $\geq 6.5\%$ or from a non-fasting blood glucose level of $\geq 11.1 \frac{mmol}{l}$. Subjects were divided into three groups: no diabetes mellitus, well-controlled type 2 diabetes (HbA1c 6.5%-7%), and poorly-controlled type 2 diabetes (HbA1c $> 7\%$). Data were analyzed using covariate-adjusted linear mixed models.

The results of our longitudinal population-based 11-year-follow-up-study indicated an HbA1c dependent correlation between diabetes mellitus and coronal caries experience. A poorly-controlled diabetic had higher long-term progression of DMFS (0.761 surfaces per year) than a well-controlled diabetic (0.473 surfaces per year) or a subject without diabetes mellitus (0.480 surfaces per year). A well-controlled diabetic also had the lowest long-term progression of DFS (0.259 surfaces per year) compared with a poorly-controlled diabetic

(0.426 surfaces per year) and also compared with a subject without diabetes mellitus (0.337 surfaces per year).

The results of our study showed that coronary caries experience was higher in poorly-controlled diabetics than in well-controlled or in subjects without diabetes mellitus. This main result of our study may be explained by the differences in saliva, the higher glucose concentration in the gingival pocket, and an assumed lack of oral hygiene of a poorly-controlled diabetic, respectively by a good compliance, assumed healthier lifestyle and thus better oral hygiene of a well-controlled diabetic.

In the long term, large epidemiological longitudinal studies should be aimed at analyzing the influence between diabetes mellitus and caries depending on HbA1c thus differentiating between patients with well- or poorly-controlled diabetes mellitus. In order to estimate the potential causal relationship between diabetes promoted coronal caries development, an analysis of the parameters glucose concentration, pH-value, and microorganisms in saliva when examining participants in future studies is additionally expedient.

Our study represents the beginning of further comprehensive epidemiological studies in order to be able to educate future patients about the two common diseases diabetes mellitus and caries and to point out a possible association of diabetes mellitus on coronal caries to protect against secondary diseases.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Bacić, M.; Ciglar, I.; Granić, M.; Plancak, D.; Sutalo, J. (1989): Dental status in a group of adult diabetic patients. In: *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 17 (6), S. 313–316.
- Bakhshandeh, S.; Murtomaa, H.; Vehkalahti, M. M.; Mofid, R.; Suomalainen, K. (2008): Dental findings in diabetic adults. In: *Caries Research* 42 (1), S. 14–18. DOI: 10.1159/000111745.
- Brambilla, E.; Toselli, A.; Felloni, A.; Gagliani, M.; Malerba, A.; Strohmer, L. (1997): The effect of biannual applications of amine fluoride solution on caries incidence in permanent first molars. A 5-year study. In: *International Journal of Paediatric Dentistry* 7 (1), S. 9–14.
- Bundesamt für Statistik: Bevölkerungsdichte. Online verfügbar unter <https://www.statistikportal.de/de/bevoelkerung/flaeche-und-bevoelkerung>.
- Chandrasekhara Reddy, V.; Kesavan, R.; Navin Ingle (2011): Dentition status and treatment needs among type II diabetic and non-diabetic individuals in Chennai City - a comparative study. In: *Journal of Oral Health and Community Dentistry* 5 (2), S. 79–85.
- Collin, H. L.; Uusitupa, M.; Niskanen, L.; Am Koivisto; Markkanen, H.; Meurman, J. H. (1998): Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics* 85 (6), S. 680–685.
- Darwazeh, A. M.; MacFarlane, T. W.; McCuish, A.; Lamey, P. J. (1991): Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. In: *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 20 (6), S. 280–283.
- DDG; diabetesDE (2010): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. In: *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe*.
- DDG; diabetesDE (2018): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. In: *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe*.
- Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Bundeszahnärztekammer (2010): Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle. Rauchen und Mundgesundheit - Erkrankungen des Zahn-, Mund- und Kieferbereiches und Interventionsstrategien für Zahnärzte. In: *Rote Reihe*.
- DGE (2007): Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Macht Zucker zuckerkrank? In: *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.*, S. 19–23.
- DGE (2021): Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. Online verfügbar unter <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>.
- Fidler Mis, N.; Braegger, C.; Bronsky, J.; Campoy, C.; Domellöf, M.; Emblemton, N. D. et al. (2017): Sugar in infants, children and adolescents. A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 65 (6), S. 681–696. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001733.
- Goffrier, B.; Schulz, M.; Bätzing-Feigenbaum, J. (2017): Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. In: *Versorgungsatlas-Bericht. Berlin* 17 (3), S. 1–34. DOI: 10.20364/VA-17.03.

- Gonçalves, J. De Abreu; Moreira, E. A. M.; Rauen, M. S.; Rossi, A.; Borgatto, A. F. (2016): Associations between caries experience, nutritional status, oral hygiene, and diet in a multigenerational cohort. In: *Pediatric Dentistry* 38 (3), S. 203–211.
- Goyal, D.; Kaur, H.; Jawanda, M., K.; Verma, S.; Parhar, S. (2012): Salivary pH and dental caries in diabetes mellitus. In: *International Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* (3 (4)), S. 13–16.
- Heller, T.; Blum, M.; Spraul, M.; Wolf, G.; Müller, U. A. (2014): Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Prävalenzen in der Bundesrepublik Deutschland. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 (15), S. 786–791. DOI: 10.1055/s-0034-1369889.
- Hellwig, E.; Klimek, J.; Attin, T. (2013): Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie. 6., überarbeitet: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Hintao, J.; Teanpaisan, R.; Chongsuvivatwong, V.; Dahlen, G.; Rattarasarn, C. (2007): Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. In: *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 35 (4), S. 302–309. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2007.00325.x.
- Horowitz, Herschel, S. (2003): The 2001 CDC recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. In: *Journal of Public Health Dentistry* 63 (1), 3-8; discussion 9-10. DOI: 10.1111/j.1752-7325.2003.tb03467.x.
- IDF Diabetes Atlas (2019): IDF Diabetes Atlas - 9th Edition 2019. In: *International Diabetes Federation Diabetes Atlas - Ninth Edition 2019*.
- Idrees, M.; Hammad, M.; Faden, A.; Kujan, O. (2017): Influence of body mass index on severity of dental caries. Cross-sectional study in healthy adults. In: *Annals of Saudi Medicine* 37 (6), S. 444–448. DOI: 10.5144/0256-4947.2017.444.
- Jawed, M.; Shahid, S. M.; Qader, S. A.; Azhar, A. (2011): Dental caries in diabetes mellitus. Role of salivary flow rate and minerals. In: *Journal of Diabetes and its Complications* 25 (3), S. 183–186. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.07.001.
- Jepsen, S.; Blanco, J.; Buchalla, W.; Carvalho, J. C.; Dietrich, T.; Dorfer, C. et al. (2017): Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level. Consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. In: *Journal of Clinical Periodontology* 44 (18), S. 85–93.
- John, U.; Greiner, B.; Hensel, E.; Lüdemann, J.; Piek, M.; Sauer, S. et al. (2001): Study of Health In Pomerania (SHIP). A health examination survey in an east German region: objectives and design. In: *Sozial- und Präventivmedizin* 46 (3), S. 186–194.
- Jordan, A. R.; Micheelis, W.; Cholmakow-Bodechtel, C. (Hg.) (2016): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Institut der Deutschen Zahnärzte. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV (Materialienreihe / Institut der Deutschen Zahnärzte, Band 35).
- Juch, J. (2019): Trends in der Prävalenz der Koronalkaries bei Erwachsenen – eine Literaturübersicht. Masterarbeit. Dresden International University (DIU) in Kooperation mit Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), Dresden.
- Karjalainen, K. M.; Knuutila, M. L.; Kaar, M. L. (1996): Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Pediatric Dentistry* 18 (4), S. 306–311.
- Khovidhunkit, S. O.; Suwantuntula, T.; Thaweboon, S.; Mitirattanakul, S.; Chomkhakhai, U.; Khovidhunkit, W. (2009): Xerostomia, hyposalivation, and oral microbiota in type 2 diabetic patients. A preliminary study. In: *Journal of the Medical Association of Thailand* 92 (9), S. 1220–1228.

- Klimek, J. (2014): Speichel & Mundgesundheit. Ein Skript für Studenten zur Examensvorbereitung. In: *StuDent* (4).
- Kogawa, E. M.; Grisi, D. C.; Falcão, D. P.; Amorim, I. A.; Rezende, T. M. B.; da Silva, I. C. R. et al. (2016): Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. In: *Archives of Oral Biology* 62, S. 10–19. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.11.005.
- Kostev, K.; Schröder-Bernhardi, D.; Bode-Greuel, K.; Engelhard, J. (2015): Einfluss der Compliance auf die Qualität der Einstellung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in primärärztlichen Praxen in Deutschland. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 10 (S 01). DOI: 10.1055/s-0035-1549708.
- Kruse, J.; Kulzer, B. (2012): Individuelle Therapieziele bei Patienten mit Diabetes und Depression. In: *Diabetologie* 8 (2), S. 139–142. DOI: 10.1007/s11428-011-0817-6.
- Laurisch, L. (2012): Mundtrockenheit – Hintergründe und Therapie eines zunehmenden Problems. Dry mouth – background and treatment of an increasing problem. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2000 (67), S. 152–159.
- Li, W.; Hussein Musa, T.; Gao, R.; Li, X. S.; Wang, W. X.; Hong, L.; Wei, P. M. (2017): Association between BMI and dental caries among school children and adolescents in Jiangsu Province, China. In: *Biomedical and Environmental Sciences : BES* 30 (10), S. 758–761. DOI: 10.3967/bes2017.101.
- Lin, B. P.; Taylor, G. W.; Allen, D. J.; Ship, J. A. (1999): Dental caries in older adults with diabetes mellitus. In: *Special Care in Dentistry* 19 (1), S. 8–14.
- López-Pintor, R. M.; Casañas, E.; González-Serrano, J.; Serrano, J.; Ramírez, L.; Arriba, L. de; Hernández, G. (2016): Xerostomia, hyposalivation, and salivary flow in diabetes patients. In: *Journal of Diabetes Research* 2016 (4372852). DOI: 10.1155/2016/4372852.
- Malik, V. S.; Schulze, M. B.; Hu, F. B. (2006): Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain. A systematic review. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 84 (2), S. 274–288.
- Malvania, E. A.; Sheth, S. A.; Sharma, A. S.; Mansuri, S.; Shaikh, F.; Sahani, S. (2016): Dental caries prevalence among type II diabetic and nondiabetic adults attending a hospital. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* 6 (Suppl 3), S. 232–236. DOI: 10.4103/2231-0762.197202.
- Manjunath, K.; Puranik, P.; Hiremath, S. (2006): Oral health status and treatment needs among adult diabetic and non diabetic patients in Bangalore City (a comparative study). In: *Journal of the Indian Association of Public Health Dentistry* (Vol 2006, Issue 8), S. 31–37.
- Marshall, T. A.; Eichenberger-Gilmore, J. M.; Broffitt, B. A.; Warren, J. J.; Levy, S. M. (2007): Dental caries and childhood obesity. Roles of diet and socioeconomic status. In: *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 35 (6), S. 449–458.
- Mata, A. D.; Marques, D.; Rocha, S.; Francisco, H.; Santos, C.; Mesquita, M. F.; Singh, J. (2004): Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. In: *Molecular and Cellular Biochemistry* 261 (1-2), S. 137–142.
- Micheelis, W.; Heinrich, R. (Hg.) (1999): Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Ergebnisse, Trends und Problemanalysen auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben in Deutschland 1997. Institut der Deutschen Zahnärzte. Köln: Dt. Ärzte-Verl. (Materialienreihe / IDZ, Institut der Deutschen Zahnärzte, 21).
- Micheelis, W.; Hoffmann, T.; Schiffner, U.; John, M. T.; Kerschbaum, T.; Potthoff, P. et al. (Hg.) (2006): Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie - (DMS IV). Neue Ergebnisse zu oralen

Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. Institut der Deutschen Zahnärzte. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag (Materialienreihe / Institut der Deutschen Zahnärzte, 31).

Moschos, D.; Willershäusen, B.; Blettner, M.; Azrak, B. (2006): Korrelation zwischen Mundgesundheit und Body Mass Index (BMI) bei Grundschulern. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 61 (11), S. 627–631.

Närhi, T. O.; Meurman, J. H.; Odont, D.; Ainamo, A.; Tilvis, R. (1996): Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Special Care in Dentistry* 16 (3), S. 116–122.

Nauck, M.; Petermann, A.; Müller-Wieland, D.; Kerner, W.; Müller, U.; Landgraf, R. et al. (2017): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 12 (S 02), S. 94-100. DOI: 10.1055/s-0043-115953.

Norberg, C.; Hallström S., U.; Matsson, L.; Thorngren-Jerneck, K.; Klingberg, G. (2012): Body mass index (BMI) and dental caries in 5-year-old children from southern Sweden. In: *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 40 (4), S. 315–322. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2012.00686.x.

NVL (2021): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. Hg. v. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Patino, Marin N.; Loyola, Rodriguez J. P.; Medina, Solis C. E.; Pontigo, Loyola A. P.; Reyes, Macias J. F.; Ortega, Rosado J. C.; Aradillas, Garcia C. (2008): Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. In: *Acta Odontologica Latinoamericana* 21 (2), S. 127–133.

Qadri, G.; Alkilzy, M.; Feng, Y.; Splieth, C. (2015): Overweight and dental caries. The association among German children. In: *International Journal of Paediatric Dentistry* 25 (3), S. 174–182.

RKI (2019): Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2019) Diabetes in Deutschland. Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. In: *Robert Koch Institut*.

Sandberg, G. E.; Sundberg, H. E.; Fjellstrom, C. A.; Wikblad, K. F. (2000): Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 50 (1), S. 27–34.

Schipf, S.; Werner, A.; Tamayo, T.; Holle, R.; Schunk, M.; Maier, W. et al. (2012): Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals. Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). In: *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 29 (7), S. 88-95. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03578.x.

Schmalz, G.; Schiffers, N.; Schwabe, S.; Vasko, R.; Müller, G. A.; Haak, R. et al. (2017): Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. In: *International Dental Journal* 67 (3), S. 186–193. DOI: 10.1111/idj.12282.

Schmolinsky, J.; Kocher, T.; Rathmann, W.; Völzke, H.; Pink, C.; Holtfreter, B. (2019): Diabetes status affects long-term changes in coronal caries - The SHIP Study. In: *Scientific Reports* (9), S. 15685. DOI: 10.1038/s41598-019-51086-z.

Schulze, M. B.; Manson, J. E.; Ludwig, D. S.; Colditz, G. A.; Stampfer, M. J.; Willett, W. C.; Hu, F. B. (2004): Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and

middle-aged women. In: *Journal of the American Medical Association* 292 (8), S. 927–934. DOI: 10.1001/jama.292.8.927.

Seethalakshmi, C.; Reddy, R. C. Jagat; Asifa, Nisha; Prabhu, S. (2016): Correlation of salivary pH, incidence of dental caries and periodontal status in diabetes mellitus patients. A cross-sectional study. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 10 (3), ZC12-4. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16310.7351.

Selwitz, R. H.; Ismail, A. I.; Pitts, N. B. (2007): Dental caries. In: *Lancet (London, England)* 369 (9555), S. 51–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2.

Singh, I.; Singh, P.; Singh, A.; Singh, T.; Kour, R. (2016): Diabetes an inducing factor for dental caries. A case control analysis in Jammu. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* 6 (2), S. 125–129. DOI: 10.4103/2231-0762.178748.

Splieth, C. H.; Christiansen, J.; La Foster, P. (2016): Caries epidemiology and community dentistry. Chances for future improvements in caries risk groups. Outcomes of the ORCA saturday afternoon symposium, Greifswald, 2014. Part 1. In: *Caries Research* 50 (1), S. 9–16.

Swapna, L. A.; Reddy, R. S.; Ramesh, T.; Reddy, R. L.; Vijayalaxmi, N.; Karmakar, P.; Pradeep, K. (2013): Oral health status in haemodialysis patients. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 7 (9), S. 2047–2050. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5813.3402.

Tenovuo, J.; Alanen, P.; Larjava, H.; Viikari, J.; Lehtonen, O. P. (1986): Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Scandinavian Journal of Dental Research* 94 (4), S. 338–346.

Tramini, P.; Molinari, N.; Tentscher, M.; Demattei, C.; Schulte, A. G. (2009): Association between caries experience and body mass index in 12-year-old French children. In: *Caries Research* 43 (6), S. 468–473. DOI: 10.1159/000264684.

Universitätsmedizin Greifswald (2020): SHIP Studiendesign. Hg. v. Universität Greifswald. Forschungsverbund Community Medicine. Online verfügbar unter <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/studienbeschreibung/>.

Weykamp, C. (2013): HbA1c. A review of analytical and clinical aspects. In: *Annals of Laboratory Medicine* 33 (6), S. 393–400.

WHO (2015): Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization (Nonserial Publications). Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=2033879>.

Wiegand, A.; Tschammler, C. (2015): Zahngesundheit bei Adipositas im Kindes und Jugendalter. Zahnheilkunde Management Kultur. Online verfügbar unter https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/kinderzahnheilkunde/story/zahngesundheit-bei-adipositas-im-kindes-und-jugendalter__1310.html.

Yonekura, S.; Usui, M.; Murano, S. (2017): Association between numbers of decayed teeth and HbA1c in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Upsala Journal of Medical Sciences* 122 (2), S. 108–113. DOI: 10.1080/03009734.2017.1285838.

Zielinski, M. B.; Fedele, D.; Forman, L. J.; Pomerantz, S. C. (2002): Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Special Care in Dentistry* 22 (3), S. 94–98.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verteilung der Prävalenz des Typ-2-Diabetes, gemittelt über die Jahre 2013 bis 2015. Quelle: (Goffrier et al. 2017).....	9
Abbildung 2: Einflussfaktoren der Kariesentstehung. (eigene Darstellung)	11
Abbildung 3: Studienregion. Quelle: (Universitätsmedizin Greifswald 2020)	21

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Studienüberblick.....	15
----------------------------------	----

10 PUBLIKATION

Julia Schmolinsky, Thomas Kocher, Wolfgang Rathmann, Henry Völzke, Christiane Pink, Birte Holtfreter. Diabetes status affects long-term changes in coronal caries - The SHIP Study. Sci Rep 2019 Oct 30; 9(1): 15685. doi: 10.1038/s41598-019-51086-z.

OPEN

Diabetes status affects long-term changes in coronal caries - The SHIP Study

Julia Schmolinsky¹, Thomas Kocher¹, Wolfgang Rathmann², Henry Völzke^{3,4},
Christiane Pink¹ & Birte Holtfreter^{1*}

We estimated effects of diabetes mellitus and metabolic control on long-term change in coronal caries and restorative status using 11-year-follow-up data from the population-based Study of Health in Pomerania. Data of 3731 participants with baseline and 5- and 11-year follow-up information were included. Diabetes was defined via self-reported physician's diagnosis or intake of glucose-lowering drugs or hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$ or fasting blood glucose levels ≥ 11.1 mmol/l. The diabetes status was defined as no diabetes (HbA1c $< 6.5\%$ or non-fasting blood glucose < 11.1 mmol/l), subjects with known or undetected diabetes mellitus and HbA1c $\leq 7\%$ (well-controlled diabetes), and subjects with known or undetected diabetes mellitus and HbA1c $> 7\%$ (poorly-controlled diabetes). The caries status was clinically assessed using the half-mouth method and the Decayed Missing Filled Surfaces (DMFS) index and its component scores were determined. Covariate-adjusted linear mixed models were evaluated. Rates in change in DMFS were significantly higher in subjects with poorly-controlled diabetes compared to subjects without diabetes. Subjects with poorly- and well-controlled diabetes had significantly higher rates in change in Missing Surfaces (MS) compared to subjects without diabetes. For the DFS, rates in change were significantly lower for subjects with well-controlled diabetes and higher for subjects with poorly-controlled diabetes as compared to subjects without diabetes. Concordantly, all rates in change increased proportional to HbA1c levels. Effects were even more pronounced in subjects with diabetes duration of ≥ 5 years. Subjects with poorly-controlled diabetes are at higher risk for caries progression compared to subjects without diabetes, especially in case of longer disease duration.

Currently, diabetes mellitus (DM) has a global prevalence of 8.8% affecting 415 million adults and its prevalence is assumed to increase to 10.4% (642 million people) by 2040¹. For Europe, Germany had the second-highest number of people with DM (6.5 million). DM is a metabolic disorder of multiple etiologies which leads to chronic hyperglycemia by defects in insulin secretion, insulin action, or both². DM type 2 ranges from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with or without insulin resistance.

Dental caries is a process which results from an imbalance between re- and demineralization of the tooth substance caused by acidophilic oral microorganisms in the presence of high amounts of sugar and starch substrata³. In caries susceptible subjects a decreased flow rate, a lower pH-value and a lower mineral composition in saliva are associated with a lower remineralization. Indeed, these caries enhancing saliva properties are further impaired in patients with DM type 2 as compared to controls without diabetes⁴. Thus, an association between DM and coronal caries might be conceivable.

To date, there is no clear evidence that dental caries is related to DM. Previously published clinical studies were predominantly small, cross-sectional in nature and reported inconclusive results. While some reported higher levels in numbers of decayed, missing, or filled surfaces or teeth (DMFS or DMFT index) or its components in patients with diabetes compared to people without diabetes⁴⁻¹¹, others found no significant differences¹²⁻²⁰.

¹Unit of Periodontology, Department of Restorative Dentistry, Periodontology, Endodontology, and Preventive and Pediatric Dentistry, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany. ²German Diabetes Center, Institute for Biometrics and Epidemiology, Düsseldorf, Germany. ³Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany. ⁴German Centre of Diabetes Research, site Greifswald, Greifswald, Germany. *email: birte.holtfreter@uni-greifswald.de

Besides, only few studies dealt with the issue whether blood sugar control has an impact on caries^{7–10,21}, with scattered positive findings in small clinical studies^{7,8,10}. The population-based Korean National Health and Nutrition Examination Survey reported a significantly higher prevalence of untreated caries in subjects with uncontrolled diabetes compared to metabolically healthy subjects²¹. However, most of these clinical studies associating diabetes with caries were of low quality, high bias susceptibility, and with total sample sizes less than 300 subjects, suggesting that most studies were potentially underpowered. Consequently, well-designed large-scaled clinical and epidemiological studies are needed to improve evidence grade.

Thus, we investigated long-term effects of the diabetes status and hemoglobin A1c (HbA1c) levels on rates of change in coronal caries variables using 11-year follow-up data from the Study of Health in Pomerania (SHIP). We applied mixed models, which have greater power with continuous outcomes compared to linear regression models and explicitly incorporate inter-individual and intra-individual changes²². To estimate long-term effects, interaction terms between exposure and time are estimated; they correspond to exposure-dependent long-term changes in outcome variables. Importantly, this is the first investigation using prospective large-scaled population-based data.

Materials and Methods

Study of Health in Pomerania. SHIP is a population-based study in northeast Germany with baseline examinations conducted between 1997 and 2001²³. A two-stage cluster sampling was adopted. First, of the three districts, three cities and twelve towns were selected, and of the small towns (<1500 inhabitants), 17 out of 97 were drawn at random. Second, from each of the selected communities the subjects were drawn at random, proportional to the population size and stratified by age and gender. In Greifswald, Stralsund, Anklam and 29 communities in the surrounding region a sample of 7006 individuals was drawn, aged 20–79 years, with 292 of each gender in each of the 12 five-year age strata. There were 741 neutral dropouts (126 had died, 615 had moved away) and five had severe medical problems. Of these 6265 eligible subjects, 4308 finally participated in the baseline study (SHIP-0), including 2193 women, corresponding to a response of 68.8%. The 5-year follow-up (SHIP-1) was conducted between 2002 and 2006 with 3,300 participants. Between 2008 and 2012, the 11-year follow-up with 2333 participants was conducted (SHIP-2). The study protocol was approved a priori by the Ethics Committee of the University of Greifswald, and written informed consent was obtained from each participant. The study was performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

Caries examination. Carious defects, fillings, secondary caries, and missing teeth were registered by surface (occlusal, mesial, distal, vestibular, oral) with the exception of wisdom teeth. Because full-mouth examinations are too time-consuming, subjects were examined according to the half-mouth method on the right or left side in alternate subjects. This is reasonable as the intra-oral distribution of caries can be assumed to be symmetrical between the left and right side^{24,25}. Coronal caries was identified visually using a periodontal probe (SHIP-0/2: PCP-11; SHIP-1: PCP-2; Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) according to the WHO criteria²⁶. To define coronal caries experience, the decayed missing filled surfaces (DFMS) index, the number of decayed or filled surfaces (DFS), and the number of missing surfaces (MS) were determined. It should be noted, that coronal caries was recorded according to the half-mouth method. Thus, scores stated in this manuscript need to be doubled if compared to other studies that applied full-mouth recordings. To prevent bias associated with tooth extraction when calculating the DFS, surfaces were reduced to those retained over all three examinations.

Dental examinations were performed by trained and licensed dentists. During the course of the study, calibration exercises were held every 6 to 12 months on persons not related to the study. For SHIP-0, intra- and inter-examiner agreement was 100%. For SHIP-1 and SHIP-2, intra-rater kappas were 0.95–0.99 and 0.83–1.00, respectively, while pairwise inter-rater kappas were 0.91–0.99 and 0.72–1.00, respectively.

Periodontal examination in SHIP-0. Probing depth (PD) and clinical attachment levels (CAL) were recorded at four sites per tooth (distobuccal, mesiobuccal, midbuccal, midpalatal/midlingual) using a periodontal probe (PCP-11, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). Measurements were taken according to the half-mouth method alternatingly on the left and right side, excluding third molars, and mathematically rounded to the nearest millimeter.

Assessment of the diabetes status. HbA1c was measured by high performance liquid chromatography (SHIP-0: Diamat, Bio-Rad 7 Laboratories, Hercules, California, U.S.A.; SHIP-1: ClinRep HbA1C, Recipe Chemicals Instruments GmbH, Munich, Germany; SHIP-2: Diamat Analyzer; Bio-Rad, Munich, Germany). In SHIP-0 and SHIP-1, non-fasting serum glucose was measured with a Hitachi 717 analyzer (Roche, Mannheim, Germany) while in SHIP-2 a Dimension Vista 500 analytical system (Siemens AG, Erlangen, Germany) was used. Known or detected diabetes mellitus was defined as self-reported physician's diagnosis or intake of glucose-lowering drugs (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) code A10) or glycated hemoglobin (HbA1c) concentrations of $\geq 6.5\%$ (≥ 47.54 mmol/mol)²⁷ or non-fasting serum glucose > 11.1 mmol/l²⁸. Duration of known diabetes mellitus (defined as self-reported physician's diagnosis or intake of glucose-lowering drugs (ATC code A10)) was categorized as less than or at least five years according to information from the interview.

As exposure variables, i) a categorical variable referred to as 'diabetes status' combining information on known or detected diabetes mellitus with HbA1c levels: no known or detected diabetes mellitus (no diabetes), known or detected diabetes mellitus with HbA1c $\leq 7\%$ (well-controlled diabetes), or known or detected diabetes mellitus with HbA1c $> 7\%$ (poorly-controlled diabetes) and ii) continuous HbA1c levels while adjusting for known diabetes mellitus were employed.

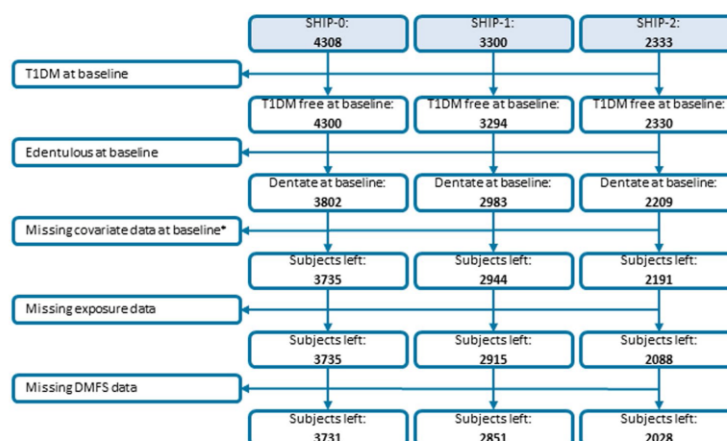


Figure 1. Flowchart showing exclusion criteria and number and type of missing data for the DMFS sample. SHIP, Study of Health in Pomerania; T1DM, Type 1 diabetes mellitus; DMFS, Decayed, missing, filled surfaces. *For at least one covariate.

Covariate measurements. Baseline behavioral and socioeconomic data were retrieved from a computer-assisted interview. School education was defined as <10/10/>10 years. Smoking status was defined as never/former/current smoking. Information on dental visit within the last 12 months, tooth brushing frequency (< versus ≥ 2 times/day), and the use of interdental care devices (flossing, dental sticks, tooth picks, interdental brushes) were collected. Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm using an inelastic tape.

Study sample. Subjects with type 1 diabetes mellitus at baseline ($N = 8$), subjects being edentulous at baseline ($N = 498$) and subjects with missing covariate data at baseline ($N = 67$) were excluded (Fig. 1). Then, considering each of the three examinations separately, subjects with either missing data for the diabetes status or the DMFS were excluded. Finally, for each examination, 3731, 2851, and 2028 subjects were left for analyses, respectively.

Statistical analyses. Means with standard deviations (SDs) and, if appropriate, medians with 25% and 75% quantiles were reported for continuous variables. Relative frequency distributions were computed for categorical variables. Chi-squared tests or Kruskal-Wallis-tests were conducted to detect distributional differences across groups defined by diabetes status.

Linear mixed effects models (subject, time) with random intercepts and slopes for time across subjects, and robust standard errors were conducted to estimate longitudinal effects of exposure variables on outcome variables^{29–31}. Mixed models utilize all available data across visits and handle missing data flexibly³⁰. Time-varying levels of outcome variables were modelled as dependent variables. For all models the fixed factors part included baseline levels for confounders, as well as baseline and follow-up visit levels of exposure variables, follow-up time, and the interaction term between the exposure variable and time³¹. By including the interaction term between the exposure variable and time, exposure-dependent differences in rates of change in kidney function variables over time are identified³¹. Examination times (referred to as ‘time’) were determined as exact years (with decimals) from start of SHIP-0. Based on prior clinical knowledge, confounders included age (modelled as restricted cubic splines with four knots), gender, school education, smoking, partnership, waist circumference (modelled linearly), dental visit within the last 12 months, interdental cleaning, and tooth brushing frequency.

Linear regression coefficients (B) or odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CIs) were reported. Interaction terms between the exposure variable and time can be interpreted as exposure-dependent differences in rates of change in caries variables over time³¹. Post-hoc linear combinations of coefficients for rates of change (surfaces per year) were calculated. For graphical illustration, model-based predictions (fixed part only) of outcome levels across fixed levels of exposure variables while adjusting for remaining variables in the model were calculated. Effect modifications by age and gender were tested and found to be non-significant. As sensitivity analyses, all models were repeated with stratification for duration of diabetes (<5 and ≥ 5 years).

Two-sided p values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using Stata/SE 14.2³² and R 3.4.4³³.

Results

Subject characteristics. At baseline (SHIP-0), 3402 subjects had no diabetes, while 185 and 144 had well or poorly controlled diabetes, respectively (Table 1). In 68.9% and 79.8% of subjects with well-controlled or poorly controlled diabetes, respectively, diabetes durations of ≥ 5 years were observed. Mean follow-up time since start of SHIP-0 was 12 years in all three groups. Subjects with diabetes were older, more often male, less often highly

educated, less often current smokers, and more often presented with central adiposity compared to subjects without diabetes. At SHIP-1 and SHIP-2, percentages of edentulous subjects with diabetes (irrespective of their HbA1c level) were doubled compared to subjects without diabetes ($p < 0.05$ for SHIP-1). All caries variables differed significantly between the three groups for all examinations ($p < 0.05$). For subjects with diabetes (irrespective of their HbA1c level) highest levels of DMFS and MS, but lowest levels of DFS were observed. However, it should be noticed that i) numbers of subjects differed across examinations and ii) variable distributions within groups were highly confounded by, for example, age.

If stratified by age (Table 2), differences between groups were still evident and MS, DFS and the number of teeth differed significantly between the three groups for the two older age groups ($p < 0.05$). For subjects with poorly controlled diabetes highest levels of MS, but lowest levels of DFS were observed (due to the lower number of exposed surfaces). Note that the number of 20–39-year-olds with diabetes was too low to detect any differences.

Effects of diabetes status on long-term change in caries variables. Long-term changes in caries variables differed significantly according to diabetes status (Table 3 and Fig. 2A–C). At the initial status, no significant differences compared to subjects without diabetes were found (Table 3 and Fig. 2A). But with 0.716 surfaces per year for the DMFS index (95% CI 0.552 to 0.880), only subjects with poorly controlled diabetes had statistically relevantly higher DMFS progression rates compared to subjects without diabetes (0.473 surfaces per year, 95% CI 0.378 to 0.569), but also compared to subjects with well-controlled diabetes (0.473 surfaces per year, 95% CI 0.378 to 0.569; $p = 0.01$ from post-hoc tests). Subjects with well-controlled diabetes neither showed significant differences in the initial status nor in rates of change compared to subjects without diabetes.

Considering the DFS (Table 3 and Fig. 2B), subjects with poorly controlled diabetes had significantly lower DFS values compared to subjects without diabetes at the initial status ($B = -1.024$, 95% CI -1.837 to -0.211). Compared to subjects without diabetes (0.337 surfaces per year, 95% CI 0.318 to 0.356) rates of change were significantly ($p = 0.009$) lower for subjects with well-controlled diabetes (0.259 surfaces per year, 95% CI 0.203 to 0.315), but only borderline significantly ($p = 0.06$) higher for subjects with poorly controlled diabetes (0.426 surfaces per year, 95% CI 0.334 to 0.519). Differences in rates of change between subjects with well- and poorly controlled diabetes were statistically significant ($p = 0.003$; from post-hoc tests).

For the MS component (Table 3 and Fig. 2C), baseline MS levels did not differ significantly for subjects with diabetes compared to subjects without diabetes. Regarding rates of change, subjects with poorly controlled diabetes (0.586 surfaces per year, 95% CI 0.417 to 0.755; $p = 0.008$) and subjects with well-controlled diabetes (0.468 surfaces per year, 95% CI 0.360 to 0.576; $p = 0.04$) had significantly higher rates of change compared to subjects without diabetes (0.353 surfaces per year, 95% CI 0.328 to 0.378). Differences in rates of change between subjects with well- and poorly controlled diabetes were statistically non-significant ($p = 0.24$; from post-hoc tests).

When subjects with diabetes were restricted to those with diabetes durations of ≥ 5 years, differences in rates of change were generally more pronounced. With 0.743 surfaces per year for the DMFS index (95% CI 0.546 to 0.939), subjects with poorly controlled diabetes had relevantly higher DMFS progression rates compared to subjects without diabetes. For the DFS, rates of change were significantly lower for subjects with well-controlled (0.255 surfaces per year, 95% CI 0.184 to 0.326) and significantly higher for subjects with poorly controlled diabetes (0.474 surfaces per year, 95% CI 0.361 to 0.587) compared to subjects without diabetes (0.337 surfaces per year, 95% CI 0.318 to 0.356). For the MS component, rates of change were higher (though with borderline significance; $p = 0.06$) for subjects with well-controlled (0.488 surfaces per year, 95% CI 0.348 to 0.628) and poorly controlled diabetes (0.537 surfaces per year, 95% CI 0.437 to 0.726) compared to subjects without diabetes (0.351 surfaces per year, 95% CI 0.326 to 0.376).

When subjects with diabetes were restricted to those with a duration of diabetes of < 5 years (Table 3), differences in rates of change were smaller and did not differ significantly between groups for all three caries variables.

HbA1c and long-term change in caries variables. Evaluation of linear effects of continuously modeled HbA1c levels on caries variables (Table 4 and Fig. 2D–F) revealed that rates of change increased proportional to increasing HbA1c levels for the DMFS index ($B = 0.046$, 95% CI 0.014 to 0.078) and the MS component ($B = 0.053$, 95% CI 0.017 to 0.088), i.e. the higher the HbA1c level, the higher the rate in change in both the DMFS index and the MS component was. In detail, for an HbA1c of 3.7, 5.4, and 7.1%, the DMFS progressed by 0.408, 0.487, and 0.566 surfaces per year, respectively (Fig. 2D). Accordingly, for an HbA1c of 3.7, 5.4, and 7.1%, the MS component progressed by 0.275, 0.365, 0.455 surfaces per year, respectively (Fig. 2F). Considering the DFS, no statistically significant differences in rates of change according to HbA1c levels were seen ($p = 0.15$, Table 4 and Fig. 2E).

Restricting subjects with diabetes to those with duration of ≥ 5 years, differences in rates of change were more pronounced. Rates of change increased proportional to increasing HbA1c levels for the DMFS index ($B = 0.059$, 95% CI 0.024 to 0.094), the DFS ($B = 0.027$, 95% CI 0.002 to 0.051), and the MS component ($B = 0.056$, 95% CI 0.018 to 0.094).

Discussion

To our knowledge, this is the first prospective large-scaled population-based study evaluating long-term effects of diabetes status and HbA1c levels on caries progression. Rates of change in the DMFS index and the MS component were significantly more pronounced in subjects with poorly controlled diabetes compared to subjects without diabetes; also rates of change in the DMFS index and the DFS were significantly more pronounced in subjects with poorly controlled diabetes compared to subjects with well-controlled diabetes. In addition, comparing subjects with well-controlled diabetes with subjects without diabetes, rates of change were less pronounced for the DFS. Also, progression rates were significantly higher in subjects with higher HbA1c levels for the DMFS

	N total	Baseline diabetes status		
		Subjects without diabetes	Subjects with well-controlled diabetes	Subjects with poorly controlled diabetes
Baseline covariates				
N	3731	3402	185	144
Age, years	3731	46.3 ± 15.1	63.9 ± 10.7	60.4 ± 11.0*
Male gender	3731	47.6%	61.1%	62.5%*
Known diabetes mellitus (yes)	3731	—	66.5%	79.9%*
HbA1c, %	3731	5.2 ± 0.5	6.3 ± 0.7	8.5 ± 1.2*
HbA1c, mmol/mol	3731	33.3 ± 5.9	45.0 ± 7.3	69.2 ± 13.3*
Duration of diabetes (subjects with diabetes only)				
<5 years		—	31.1%	20.2%
≥5 years		—	68.9%	79.8%
School education				
<10 years	3731	31.1%	66.0%	69.4%
10 years		50.3%	24.3%	18.8%
>10 years		18.6%	9.7%	11.8%*
Smoking status				
Never smoker	3731	35.7%	36.7%	39.6%
Ex-smoker		31.3%	44.3%	46.5%
Current smoker		33.0%	18.9%	13.9%*
Partnership (yes)	3731	76.6%	77.8%	77.8%
Waist circumference, cm	3731	87.4 ± 13.6	99.1 ± 12.5	101.9 ± 14.0*
Dental visit within the last 12 months (yes)	3731	89.4%	88.1%	81.9%*
Tooth brushing frequency ≥2 times/day (yes)	3731	84.3%	71.4%	66.7%*
Interdental care (yes)	3731	36.0%	22.2%	26.4%*
Mean probing depth, mm	3686	2.49 ± 0.71	2.87 ± 0.99	3.08 ± 1.05*
Mean attachment level, mm	3521	2.47 ± 1.80	4.12 ± 1.95	4.34 ± 2.08*
Edentulism (yes)				
SHIP-1	2851	1.8%	5.3%	6.0%*
SHIP-2	2028	3.4%	6.5%	6.5%
Time since start of SHIP-0, years				
SHIP-0	3731	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.9
SHIP-1	2851	6.7 ± 1.0	6.7 ± 0.9	6.5 ± 1.0
SHIP-2	2028	12.4 ± 1.2	12.5 ± 1.1	12.4 ± 1.3
DMFS				
SHIP-0	3731	32.0 ± 16.9	43.5 ± 14.9	41.0 ± 17.2*
SHIP-1	2851	34.2 ± 16.9	42.7 ± 17.1	44.4 ± 16.5*
SHIP-2	2028	35.8 ± 16.6	42.8 ± 16.9	41.0 ± 17.0*
MS				
SHIP-0	3731	17.2 ± 17.3	32.9 ± 18.5	32.7 ± 18.7
		10 (5; 26)	33 (15; 51)	34 (17; 50)*
SHIP-1	2851	18.1 ± 17.9	31.3 ± 20.7	35.0 ± 19.6
		10 (5; 28)	28 (15; 52)	35 (20; 52)*
SHIP-2	2028	18.0 ± 18.0	28.7 ± 20.3	27.3 ± 21.4
		10 (5; 25)	25 (10; 47)	24 (9; 47)*
DFS				
SHIP-0	3731	13.5 ± 9.1	9.6 ± 9.0	6.8 ± 6.8*
SHIP-1	2789	15.6 ± 9.3	11.2 ± 9.1	9.4 ± 7.9*
SHIP-2	1938	18.5 ± 9.6	15.6 ± 9.5	14.8 ± 9.2*
Number of teeth				
SHIP-0	3731	20.6 ± 7.3 23 (17; 26)	14.0 ± 8.1 15 (6; 22)	13.9 ± 8.1 13 (7; 21)*
SHIP-1	2851	20.2 ± 7.6 23 (17; 26)	14.5 ± 8.8 17 (6; 22)	13.0 ± 8.8 13 (5; 21)*
SHIP-2	2026	20.2 ± 7.6 23 (17; 26)	15.7 ± 8.5 18 (9; 23)	16.1 ± 9.3 18 (8; 24)*

Table 1. Baseline characteristics according to baseline diabetes status (N = 3731); Study of Health in Pomerania. Data are presented as mean ± standard deviation, partly with median (25% quantile; 75% quantile) or row percentages. DMFS, Decayed missing filled surfaces index; MS, number of missing surfaces; DFS, Number of decayed or filled surfaces. *p < 0.05 (Chi-squared test or Kruskal-Wallis test) for comparison across groups defined by diabetes status within each SHIP examination.

	Baseline diabetes status		
	Subjects without diabetes (N = 3402)	Subjects with well-controlled diabetes (N = 185)	Subjects with poorly controlled diabetes (N = 144)
N			
20–39 years	1327	4	4
40–59 years	1351	56	62
60–81 years	724	125	78
DMFS			
20–39 years	22.6 ± 13.8	25.8 ± 9.0	19.5 ± 18.0
40–59 years	34.2 ± 15.1	37.1 ± 15.4	34.2 ± 17.4
60–81 years	45.2 ± 14.9	46.9 ± 13.6	47.4 ± 14.0
MS			
20–39 years	6.8 ± 9.4 5 (0; 10)	9.8 ± 9.5 5 (5; 14.5)	8.8 ± 8.5 7.5 (2.5; 15)
40–59 years	18.3 ± 15.4 15 (5; 25)	22.2 ± 17.1 20 (10; 31)	25.2 ± 18.5 20 (10; 41)*
60–81 years	34.0 ± 17.8 34.5 (20; 50)	38.5 ± 16.6 42 (25; 52)	39.9 ± 15.7 44 (29; 52)*
DFS			
20–39 years	14.9 ± 8.7	15.5 ± 4.4	10.8 ± 10.4
40–59 years	14.1 ± 9.4	12.9 ± 10.2	7.4 ± 6.9*
60–81 years	9.7 ± 8.3	7.9 ± 8.0	6.1 ± 6.5*
Number of teeth			
20–39 years	24.9 ± 3.8 26 (24; 28)	24 ± 3.6 25 (21.5; 26.5)	24.3 ± 2.5 24.5 (22.5; 26)
40–59 years	20.2 ± 6.4 22 (17; 25)	18.9 ± 6.9 21 (16.5; 23)	17.0 ± 8.0 19 (11; 24)*
60–81 years	13.3 ± 7.8 13 (6; 20)	11.5 ± 7.5 10 (6; 17)	10.8 ± 7.0 10 (5; 15)*

Table 2. Baseline levels of caries indices and components stratified by age and baseline diabetes status (N = 3731); Study of Health in Pomerania. Data are presented as mean ± standard deviation, partly with median (25% quantile; 75% quantile). DMFS, Decayed missing filled surfaces index; MS, number of missing surfaces; DFS, Number of decayed or filled surfaces. *p < 0.05 (Kruskal–Wallis test) for comparison across groups defined by diabetes status within each age stratum.

index and the MS component utilizing the total sample, and also for the DFS in subjects with diabetes durations of ≥ 5 years. Taken together, our results confirm the hypothesis that diabetes status and metabolic control might affect long-term caries progression.

Only one population-based study differentiated between well and poorly controlled diabetes²¹, reporting consistent results. In the Korean National Health and Nutrition Examination Survey increasing levels of fasting blood glucose and HbA1c were associated with a 26% higher prevalence of untreated caries in people with uncontrolled diabetes compared to metabolically healthy people²¹. In small clinical studies metabolic control was related to at least one of the considered coronal caries indices or their single or combined components^{7–10}. For example, an Indian study found highest DS or DMFT levels in patients with uncontrolled diabetes, while lowest DMFT levels were found in metabolically controlled diabetes patients⁸.

Different pathways may explain the association between poorly controlled DM and coronal caries. In patients with poorly controlled diabetes, a diet with high rates of sugar-containing food and drinks might lead to unfavorable local and systemic effects. Systemically, a sugar or starch rich diet leads to increased blood glucose levels, which in turn leads to increased levels of glucose in saliva and in gingival cervical fluid^{34–36}, which both both the supragingival microbiome and trigger caries progression. Indeed, high blood glucose concentrations in patients with diabetes correlate with high salivary glucose concentrations^{34–36}. Locally, sugar is metabolized by cariogenic bacteria, resulting in higher acid concentrations and, thus, more demineralization^{5,8}. Usually a higher intake of oral sugar stimulates saliva flow, which eliminates some of the sugar from the oral cavity. However, diabetes patients have a reduced saliva flow rate in comparison to subjects without diabetes^{6,8,37}. Thus, oral sugar clearance is disturbed in diabetes patients with uncontrolled diabetes. Taken together, more acidic saliva, decreased saliva flow rates, and lower mineral compositions in saliva are associated with a lower remineralization, thereby increasing the risk of dental caries. If metabolic dysbalances with increased HbA1c levels continue over several years, cariogenic processes accumulate, as seen in this study. Differences in rates of change for caries variables were generally more pronounced, when subjects with diabetes were restricted to those with diabetes durations of ≥ 5 years.

To put our results into a clinical perspective, the DMFS score needs some explanation: A molar has five and an incisor four surfaces (thus a score of 4 or 5 equals one tooth). Further, scores reported in this study have to be doubled because the caries status was assessed using a half-mouth examination. However, because of the bilateral symmetry of coronal caries indices^{25,38}, it can be assumed that the half-mouth recording sufficiently reflects

DMFS	Total sample		Including only diabetes patients with diabetes duration ≥ 5 years		Including only diabetes patients with diabetes duration ≥ 5 years	
	B (95% CI)	P value	B (95% CI)	P value	B (95% CI)	P value
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3731/2851/2028		3671/2755/1937		3558/2692/1892	
<i>Linear mixed model (fixed part only)</i>						
Diabetes status (ref. no diabetes)						
Well-controlled diabetes	0.792 (-0.249; 1.833)	0.14	0.350 (-0.886; 1.586)	0.58	0.834 (-0.607; 2.276)	0.26
Poorly controlled diabetes	-0.957 (-2.632; 0.718)	0.26	-0.942 (-2.929; 1.046)	0.35	-0.112 (-3.030; 2.806)	0.94
Time since start of SHIP-0, years	0.480 (0.454; 0.507)	<0.001	0.479 (0.452; 0.505)	<0.001	0.481 (0.454; 0.507)	<0.001
Interaction between diabetes status and time						
Well-controlled diabetes X Time	-0.007 (-0.106; 0.092)	0.89	0.047 (-0.083; 0.178)	0.48	-0.008 (-0.160; 0.144)	0.92
Poorly controlled diabetes X Time	0.236 (0.069; 0.402)	0.006	0.264 (0.065; 0.463)	0.009	0.089 (-0.187; 0.366)	0.53
<i>Post-hoc linear combinations of coefficients for rates of change (surfaces per year)</i>						
No diabetes	0.480 (0.454; 0.507)		0.479 (0.452; 0.505)		0.481 (0.454; 0.507)	
Well-controlled diabetes	0.473 (0.378; 0.569)		0.526 (0.399; 0.654)		0.472 (0.322; 0.623)	
Poorly controlled diabetes	0.716 (0.552; 0.880)		0.743 (0.546; 0.939)		0.570 (0.295; 0.845)	
DFS						
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3731/2789/1938		3671/2697/1858		3558/2638/1812	
<i>Linear mixed model (fixed part only)</i>						
Diabetes status (ref. no diabetes)						
Well-controlled diabetes	0.121 (-0.510; 0.752)	0.71	-0.037 (-0.795; 0.721)	0.92	0.834 (-0.607; 2.276)	0.26
Poorly controlled diabetes	-1.024 (-1.837; -0.211)	0.01	-1.774 (-2.772; -0.776)	<0.001	-0.112 (-3.030; 2.806)	0.94
Time since start of SHIP-0, years	0.337 (0.318; 0.356)	<0.001	0.337 (0.318; 0.356)	<0.001	0.481 (0.454; 0.507)	<0.001
Interaction between diabetes status and time						
Well-controlled diabetes X Time	-0.078 (-0.136; -0.020)	0.009	-0.082 (-0.156; -0.009)	0.03	-0.008 (-0.160; 0.144)	0.92
Poorly controlled diabetes X Time	0.090 (-0.005; 0.184)	0.06	0.137 (0.022; 0.252)	0.02	0.089 (-0.187; 0.366)	0.53
<i>Post-hoc linear combinations of coefficients for rates of change (surfaces per year)</i>						
No diabetes	0.337 (0.318; 0.356)		0.337 (0.318; 0.356)		0.481 (0.454; 0.507)	
Well-controlled diabetes	0.259 (0.203; 0.315)		0.255 (0.184; 0.326)		0.298 (0.205; 0.392)	
Poorly controlled diabetes	0.426 (0.334; 0.519)		0.474 (0.361; 0.587)		0.467 (0.289; 0.645)	
MS						
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3731/2851/2028		3671/2755/1937		3558/2692/1892	
<i>Linear mixed model (fixed part only)</i>						
Diabetes status (ref. no diabetes)						
Well-controlled diabetes	0.618 (-0.406; 1.642)	0.24	0.438 (-0.789; 1.666)	0.48	0.456 (-0.934; 1.846)	0.52
Poorly controlled diabetes	-0.380 (-2.095; 1.335)	0.66	0.247 (-1.745; 2.238)	0.81	0.012 (-3.640; 3.664)	0.99
Time since start of SHIP-0, years	0.353 (0.328; 0.378)	<0.001	0.351 (0.326; 0.376)	<0.001	0.352 (0.327; 0.378)	<0.001
Interaction between diabetes status and time						
Well-controlled diabetes X Time	0.115 (0.005; 0.225)	0.04	0.137 (-0.006; 0.279)	0.06	0.129 (-0.039; 0.297)	0.13
Poorly controlled diabetes X Time	0.233 (0.061; 0.404)	0.008	0.186 (-0.006; 0.377)	0.06	0.097 (-0.236; 0.430)	0.57
<i>Post-hoc linear combinations of coefficients for rates of change (surfaces per year)</i>						
No diabetes	0.353 (0.328; 0.378)		0.351 (0.326; 0.376)		0.352 (0.327; 0.378)	
Well-controlled diabetes	0.468 (0.360; 0.576)		0.488 (0.348; 0.628)		0.481 (0.313; 0.649)	
Poorly controlled diabetes	0.586 (0.417; 0.755)		0.537 (0.347; 0.726)		0.450 (0.118; 0.781)	

Table 3. Results from linear mixed models evaluating long-term effects of diabetes status on the DMFS index, the DFS, and the MS component. Linear mixed models (subjects, time) with random intercepts and random slopes for time, and robust standard errors were applied. Models were adjusted for baseline levels of age (cubic splines with 4 knots), gender, school education, smoking, dental visits, interdental cleaning, tooth brushing frequency, partnership, and waist circumference as fixed effects. For exposure, time, and outcome variables, baseline and follow-up levels were included. For easy interpretation of rates of change according to diabetes status, post-hoc linear combinations of coefficients were calculated and presented below respective models. DMFS, Decayed missing filled surfaces index; DFS, Decayed filled surfaces; MS, Missing surfaces; B, linear regression coefficient; CI, confidence interval. *p values from Chi²-tests testing the joint hypothesis that B = 0 for all respective indicator variables.

the full-mouth recording. Compared to subjects without diabetes, subjects with poorly controlled diabetes had about 0.5 (2 × 0.236) additional surfaces suffering from decay, filling or extraction each year, equating to about 1.5 teeth over a period of 15 years. On average, subjects with poorly controlled diabetes had 14 teeth at baseline, whereas subjects without diabetes had 21 teeth. Thus, an additionally missing tooth may endanger the support for the removable denture; at least it necessitates extension of an existing one. In this regard, the general physician

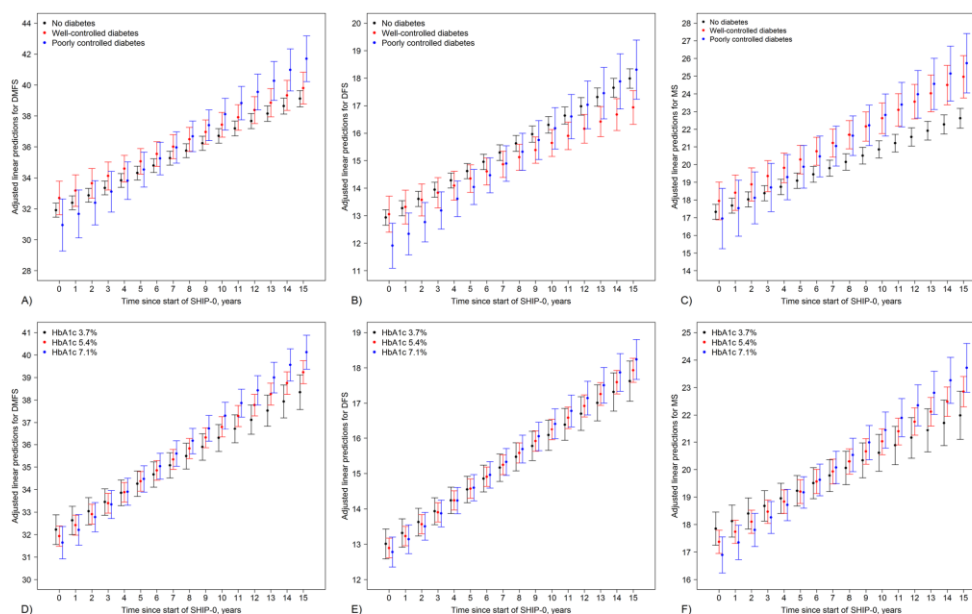


Figure 2. In the upper part, model predicted DMFS (A; including all surfaces), DFS (B; including only retained surfaces), and MS (C; including all surfaces) over time since start of study for subjects without diabetes (black), subjects with well-controlled diabetes (red), and subjects with poorly controlled diabetes (blue) are shown. In the lower part, model predicted DMFS (D; including all surfaces), DFS (E; including only retained surfaces), and MS (F; including all surfaces) over time since start of study for subjects with an HbA1c of 3.7% (mean – standard deviation; black), 5.4% (mean; red), and 7.1% (mean + standard deviation; blue) are shown. Model predicted means (only fixed effects) and confidence intervals are given.

and diabetologists should make diabetes patients with poor metabolic control aware of their potential tooth loss due caries and they should advise them to seek care and prophylaxis from the dentist. The treating dentist should more often perform caries preventive measures such as application of fluoride varnish to counteract the acidophilic attack. And last but not least, poorly controlled diabetes patients should be advised to improve personal oral hygiene with adjunctive fluoride gel or mouth rinses in addition to the general advice to improve their metabolic control through reduction of diabetes risk factors³⁹.

In adults, most teeth are extracted either due to caries or due to periodontitis⁴⁰. Thus the M component represents the endpoint of both oral diseases and it is unknown to what extent teeth were extracted due to caries or periodontitis. Thus, results for indices including the M component (i.e. DMFS and MS) should be interpreted with care. In a previous SHIP publication, we showed that over a 5-year period periodontitis progression was four times and incident tooth loss was two times higher in poorly controlled versus subjects with well-controlled diabetes or healthy subjects⁴¹. In the studied sample, baseline levels of mean PD and mean CAL differed significantly across groups with lowest levels found in subjects without diabetes and highest levels found in subjects with poorly controlled diabetes (Table 1). Thus, differences in rates of change in the DMFS index and the MS component related to the diabetes status and the level of metabolic control might partially be explained by chronic periodontitis driving tooth loss. However, it needs to be emphasized that rates of change in the DFS, which reflects the number of surfaces with active caries lesions and fillings, were significantly more pronounced in subjects with poorly controlled diabetes compared to subjects with well-controlled diabetes, indicating a potential relevance of the metabolic control level. Further, progression rates for the DFS were significantly higher in subjects with higher HbA1c levels, though only in subjects with diabetes durations of ≥ 5 years. Taken together, the DFS might also be associated to the level of metabolic control.

Another aspect observed in this study deserves consideration. Interestingly, subjects with well-controlled diabetes had lower rates in change in DFS compared to subjects without diabetes and subjects with poorly controlled diabetes (Table 3). Possibly, subjects with well-controlled diabetes might have a better general and possibly also oral health awareness, might practice better oral hygiene and care, might have regular medical control and consultations, and might pursue a balanced and sugar-reduced diet. However, baseline data only partially support these assumptions: compared to subjects with poorly controlled diabetes, subjects with well-controlled diabetes more often brushed their teeth at least twice a day (71.4 vs. 66.7%) and more often had visited their dentist within the last year (88.1 vs. 81.9%). However, subjects without diabetes performed even better for both aspects (84.3%

DMFS	Total sample		Including only diabetes patients with diabetes duration ≥ 5 years		Including only diabetes patients with diabetes duration < 5 years	
	B (95% CI)	P value	B (95% CI)	P value	B (95% CI)	P value
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3716/2848/2022		3656/2752/1931		3543/2692/1886	
HbA1c, %	-0.170 (-0.476; 0.135)	0.28	-0.188 (-0.520; 0.144)	0.27	-0.054 (-0.421; 0.312)	0.77
Time since start of SHIP-0, years	0.237 (0.064; 0.409)	0.007	0.172 (-0.016; 0.359)	0.07	0.334 (0.128; 0.541)	0.001
Interaction between HbA1c and time						
HbA1c X Time	0.046 (0.014; 0.078)	0.005	0.059 (0.024; 0.094)	0.001	0.027 (-0.011; 0.066)	0.17
DFS	B (95% CI)	P value				
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3716/2786/1932		3656/2694/1852		3543/2692/1886	
HbA1c, %	-0.068 (-0.256; 0.120)	0.48	-0.133 (-0.342; 0.076)	0.21	-0.018 (-0.255; 0.219)	0.88
Time since start of SHIP-0, years	0.247 (0.125; 0.368)	<0.001	0.194 (0.063; 0.326)	0.004	0.255 (0.092; 0.418)	0.002
Interaction between HbA1c and time						
HbA1c X Time	0.016 (-0.006; 0.039)	0.15	0.027 (0.002; 0.051)	0.03	0.015 (-0.015; 0.046)	0.33
MS	B (95% CI)	P value				
$N_{SHIP-0}/N_{SHIP-1}/N_{SHIP-2}$	3716/2848/2022		3656/2752/1931		3543/2692/1886	
HbA1c, %	-0.281 (-0.557; -0.006)	0.045	-0.258 (-0.551; 0.036)	0.09	-0.272 (-0.611; 0.068)	0.12
Time since start of SHIP-0, years	0.080 (-0.110; 0.270)	0.41	0.059 (-0.144; 0.263)	0.57	0.142 (-0.087; 0.372)	0.22
Interaction between HbA1c and time						
HbA1c X Time	0.053 (0.017; 0.088)	0.003	0.056 (0.018; 0.094)	0.004	0.040 (-0.003; 0.083)	0.07

Table 4. Results from linear mixed models evaluating long-term effects of HbA1c levels (continuously modelled) on the DMFS index, the DFS, and the MS component. Linear mixed models (subjects, time) with random intercepts and random slopes for time, and robust standard errors were applied. Models were adjusted for baseline levels of age (cubic splines with 4 knots), gender, school education, smoking, dental visits, interdental cleaning, tooth brushing frequency, partnership, waist circumference, and known diabetes mellitus as fixed effects. For exposure, time, and outcome variables, baseline and follow-up levels were included. DMFS, Decayed missing filled surfaces index; DFS, Decayed filled surfaces; MS, Missing surfaces; B, linear regression coefficient; CI, confidence interval.

and 89.4%, respectively). Finally, it remains speculative, why subjects with well-controlled diabetes had lower incidence rates for active caries lesions and fillings in this study.

Some strengths of our study merit special consideration. First, this is the first prospective large-scaled population-based study evaluating long-term effects of diabetes status and HbA1c levels on coronal caries experience covering an average follow-up time of 11 years. Thus, in contrast to previously published clinical studies, results can be generalized to the adult Caucasian population. Second, dental examiners were well-trained and calibrated before and during baseline and follow-up examinations. Third, we applied mixed models, which can handle subject-specific time intervals and unbalanced data, thus making use of all available data in parameter estimation^{29–31}, thereby limiting also selection bias through built-in imputation methods in case of examination-wise incomplete data. Further, mixed models explicitly account for inter-individual and intra-individual change and estimate long-term effects via evaluation of interaction terms between exposure variables and time. Coefficients for these interaction terms correspond to exposure-dependent differences in rates of change in caries variables. Further, since time was continuously modeled, power for detecting time dependent effects was increased⁴². Lastly, multilevel models are flexible in specifying the variance-covariance structure and inclusion of time-varying variables.

Nevertheless, it should be noted that, when interpreting our results, linking of time-varying exposures and outcomes in the presence of reciprocal causation might have converted our longitudinal problem into a cross-sectional one³⁴. However, because coronal caries does not affect metabolic status, we can exclude the possibility of reciprocal causation and interpret results as long-term effects of metabolic status on caries progression.

Further limitations of our study also need to be considered. Firstly, the half-mouth caries recording might have led to an underestimation of caries severity estimates by about 50% with dilution of effect estimates towards the null⁴³. Secondly, the clinical examination underestimates proximal caries in comparison to visual inspection and radiography⁴⁴. Thus, effects of diabetes and metabolic control on caries were probably underestimated in our study.

Thirdly, changes in diabetes status and HbA1c levels were assessed at only three time points, rather than multiple time points, giving only a rough picture of changes in the metabolic status. Lastly, because fluoride and sugar intake were not assessed in SHIP, we could not account for potential confounding effects of both factors. Systemic intake of fluoride is probably more or less evenly distributed in the studied population with intake of fluoridated common salt being common, but with no systemic fluoride administration (e.g. water fluoridation or fluoride tablets); contribution to confounding is probably low. However, some minor confounding might have been introduced by application of adjunctive fluoride gels or mouth rinses. For sugar intake, no assumptions can be made and, thus, potential confounding of unknown extent cannot be excluded.

In summary, this is the first prospective large-scaled population-based study evaluating long-term effects of diabetes status and HbA1c levels on variables quantifying different aspects of coronal caries experience. Both diabetes status and HbA1c levels were consistently associated with the DMFS, the MS component and the DFS, with more pronounced effects if subjects with diabetes were restricted to those with diabetes durations of 5 years,

thus confirming previously published smaller clinical studies. Even though effects of diabetes status and HbA1c levels on the DFMS and the MS component were probably partially explained by periodontitis-related tooth loss, we need to emphasize that the number of surfaces with active caries lesions and fillings was significantly related to the level of metabolic control. This supports the assumption that metabolic control might not only be related to periodontitis, but also to coronal caries. In any case, consequences for the diabetes patient are the same: the diabetes patient must become aware of the oral problem and more prophylactic home and professional measures should be initiated.

Data availability

Due to restrictions related to participant consent, all relevant data are available upon request. More information is available at the following <http://www.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship>.

Received: 6 February 2019; Accepted: 25 September 2019;

Published online: 30 October 2019

References

- Ogurtsova, K. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* **128**, 40–50 (2017).
- Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**, 539–553 (1998).
- Hellwig, E., Klimek, J. & Attin, T. *Einführung in die Zahnerhaltung: Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie*. 6 edn. (Deutscher Ärzte-Verlag, 2013).
- Jawed, M., Shahid, S. M., Qader, S. A. & Azhar, A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabetes Complications* **25**, 183–186 (2011).
- Seethalakshmi, C., Reddy, R. C., Asifa, N. & Prabhu, S. Correlation of Salivary pH, Incidence of Dental Caries and Periodontal Status in Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study. *J Clin Diagn Res* **10**, ZC12–14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16310.7351> (2016).
- Singh, L., Singh, P., Singh, A., Singh, T. & Kour, R. Diabetes an inducing factor for dental caries: A case control analysis in Jammu. *J Int Soc Prev Community Dent* **6**, 125–129 (2016).
- Bakhshandeh, S., Murtomaa, H., Vehkalahi, M. M., Mofid, R. & Suomalainen, K. Dental findings in diabetic adults. *Caries Res* **42**, 14–18 (2008).
- Goyal, D., Kaur, H., Jawanda, M.-K., Verma, S. & Parhar, S. Salivary pH and Dental Caries in Diabetes Mellitus. *International Journal of Oral Maxillofacial Pathology* **3**, 13–16 (2012).
- Lin, B. P., Taylor, G. W., Allen, D. J. & Ship, J. A. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dentist* **19**, 8–14 (1999).
- Malvania, E. A. *et al.* Dental caries prevalence among type II diabetic and nondiabetic adults attending a hospital. *J Int Soc Prev Community Dent* **6**, S232–S236 (2016).
- Manjunath, K., Puranik, P. & Hiremath, S. S. Oral Health Status and Treatment Needs Among Adult Diabetic and Non Diabetic Patients in Bangalore City (A Comparative Study). *Journal of the Indian Association of Public Health Dentistry* **4**, 31–37 (2006).
- Bacic, M., Ciglar, L., Granic, M., Plancak, D. & Sutalo, J. Dental status in a group of adult diabetic patients. *Community Dent Oral Epidemiol* **17**, 313–316 (1989).
- Collin, H. L. *et al.* Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **85**, 680–685 (1998).
- Patino Marin, N. *et al.* Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam* **21**, 127–133 (2008).
- Zielinski, M. B., Fedele, D., Forman, L. J. & Pomerantz, S. C. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist* **22**, 94–98 (2002).
- Schmalz, G. *et al.* Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *Int Dent J* **67**, 186–193 (2017).
- Hintao, J., Teanpaisan, R., Chongsuvivatwong, V., Dahlen, G. & Rattarasarn, C. Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. *Community Dent Oral Epidemiol* **35**, 302–309 (2007).
- Narhi, T. O., Meurman, J. H., Odont, D., Ainamo, A. & Tilvis, R. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist* **16**, 116–122 (1996).
- Sandberg, G. E., Sundberg, H. E., Fjellstrom, C. A. & Wikblad, K. F. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* **50**, 27–34 (2000).
- Kogawa, E. M. *et al.* Impact of glycemic control on oral health status in type 2 diabetes individuals and its association with salivary and plasma levels of chromogranin A. *Arch Oral Biol* **62**, 10–19 (2016).
- Song, I. S., Han, K., Park, Y. M., Ryu, J. J. & Park, J. B. Type 2 diabetes as a risk indicator for dental caries in Korean adults: the 2011–2012 Korea national health and nutrition examination survey. *Community Dent Health* **34**, 169–175 (2017).
- Holden, J. E., Kelley, K. & Agarwal, R. Analyzing change: a primer on multilevel models with applications to nephrology. *Am J Nephrol* **28**, 792–801 (2008).
- John, U. *et al.* Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Sozial- und Präventivmedizin* **46**, 186–194 (2001).
- Gülzow, H. & Maeglin, B. Über die symmetrische Verteilung der Zahnkaries und deren Bedeutung für kariesstatistische Untersuchungen. *Schweizerische Monatszeitschrift für Zahnheilkunde* **74**, 315–326 (1964).
- Splith, C. *et al.* Caries prevalence in an adult population: results of the Study of Health in Pomerania, Germany (SHIP). *Oral Health Prev Dent* **1**, 149–155 (2003).
- World Health Organization. *Oral health surveys: Basic methods*. 4. edn. (World Health Organization, 1997).
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1327–1334 (2009).
- WHO/IDF Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. report of a WHO/IDF consultation. (Geneva, Switzerland, 2006).
- Wallace, D. & Green, S. B. In *Modeling Intraindividual Variability with Repeated Measures Data: Method and Applications* (eds D. S. Moskowitz & S. L. Hershberger) 103–134 (Erlbaum, 2002).
- Kvok, O. M. *et al.* Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. *Rehabil Psychol* **53**, 370–386 (2008).

31. Singer, J. D. & Willett, J. B. In *Applied Longitudinal Data Analysis - Modeling Change and Event Occurrence* (eds J. D. Singer & J. B. Willett) Ch. 5, 138–188 (Oxford University Press, Inc., 2003).
32. Stata Statistical Software: Release 14 (StataCorp LP, College Station, TX, 2015).
33. R: A language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008).
34. Karjalainen, K. M., Knuutila, M. L. & Kaar, M. L. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent* **18**, 306–311 (1996).
35. Darwazeh, A. M., MacFarlane, T. W., McCuish, A. & Lamey, P. J. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *Journal of oral pathology & medicine* **20**, 280–283 (1991).
36. Tenovou, J., Alanen, P., Larjava, H., Viikari, J. & Lehtonen, O. P. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Dent Res* **94**, 338–346 (1986).
37. Lopez-Pintor, R. M. *et al.* Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J Diabetes Res*, 4372852, <https://doi.org/10.1155/2016/4372852> (2016).
38. Burnside, G., Pine, C. M. & Williamson, P. R. Modelling the bilateral symmetry of caries incidence. *Caries Res* **42**, 291–296 (2008).
39. Marinho, V. C., Worthington, H. V., Walsh, T. & Chong, L. Y. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002280, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002280.pub2> (2015).
40. Glockmann, E., Panzner, K.-D., Huhn, P., Sigusch, B. W. & Glockmann, K. Ursachen des Zahnverlustes in Deutschland - Dokumentation einer bundesweiten Erhebung (2007) 34 (IDZ, Institut der Deutschen Zahnärzte, Köln, 2011).
41. Demmer, R. T. *et al.* The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* **35**, 2036–2042 (2012).
42. Muthén, B. & Curran, P. General longitudinal modeling of individual differences in experimental designs: A latent variable framework for analysis and power estimation. *Psychological Methods* **2**, 371–402 (1997).
43. Beck, J. D., Pankow, J., Tyroler, H. A. & Offenbacher, S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* **138**, S528–S533 (1999).
44. Wenzel, A. Bitewing and digital bitewing radiography for detection of caries lesions. *J Dent Res* **83**(Spec No C), C72–75 (2004).

Acknowledgements

We acknowledge the SHIP data collection team which comprised dental and medical examiners, technicians, interviewers, and assistants. SHIP is part of the Community Medicine Research net (www.medizin.uni-greifswald.de/cm) of the University Medicine Greifswald, Germany, which is supported by the Ministry of Social Affairs of the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania.

Author contributions

J.S. wrote the manuscript and contributed to the discussion. T.K. contributed to study design, contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript. W.R. contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript. H.V. contributed to study design and data acquisition and reviewed/edited the manuscript. C.P. contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript. B.H. analyzed the data, wrote the manuscript, contributed to the discussion, and reviewed/edited the manuscript. All authors gave final approval and agreed to be accountable for all aspects of the work. Birte Holtfreter is taking responsibility of the contents of the article.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to B.H.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

11 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinen Dank an Prof. Dr. med. dent. Thomas Kocher aussprechen, der mir die Möglichkeit gab, unter seiner Leitung diese Promotionsarbeit schreiben zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. habil. Birte Holtfreter, die mir bereits im ersten Gespräch das Gefühl gab, gut unterstützt zu werden, mir dieses Thema anvertraute und während der gesamten Zeit ein offenes Ohr hatte, auch über die Entfernung hinweg. Vielen Dank dafür, dass Sie mir im Laufe der Arbeit stets einen Leitfaden gaben und die Vorversionen schnell korrigierten.

Meine Eltern Irina und Klaus verdienen meinen ausdrücklichen, von Herzen kommenden Dank, die mich während meines Studiums mental und physisch unaufhörlich unterstützten, mir Kraft schenkten und mich auch durch manche Köstlichkeit wieder aufbauten. Ich danke euch auch dafür, dass ihr mich während meiner Promotionszeit stets bestärkt und mir Motivation geschenkt habt.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Lebenspartner Simon danken, der mir immer wieder Kraft schenkte und mich in vielerlei Hinsicht unterstützte, damit ich meinen Zielen näher kommen konnte. Danke dafür, dass du mir unermüdlich zugehört hast, mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir stets positive Energie gegeben hast, insbesondere durch deine aufmunternden lieben Worte, aber auch durch dein anspornendes Zusprechen.