

Ist der Testosteronspiegel mit dem klinischen Attachmentverlust assoziiert?

Fortsetzung von Seite 1

Aufgrund der kleinen Studienpopulationen und geringen Nachbeobachtungszeiten sind die potenziellen Wirkungsbeziehungen jedoch weitestgehend unklar. Eine große longitudinale Studie mit einem Beobachtungszeitraum von über fünf Jahren und einem breitem Altersspektrum könnte einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung eines möglichen Zusammenhangs leisten. Das Ziel dieser Studie ist daher die geschlechterspezifische prospektive Beurteilung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Sexualhormonen mit dem Attachmentverlust (Querschnitt) als auch der Progression des Attachmentverlustes (Längsschnitt) unter Berücksichtigung der potenziellen Confounder.

Material und Methoden

Studienpopulation

Die Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine populationsbasierte Kohortenstudie in Vorpommern, einer nordöstlich gelegenen Region in Deutschland (SHIP-0).²⁴ Die Untersuchungen fanden zwischen 1997 und 2001 statt. Es wurde ein zweistufiges Cluster-Design umgesetzt.²⁶ Von 7.008 gezogenen Erwachsenen im Alter von 20–79 Jahren befanden sich 6.262 Personen in der Rekrutierungsbasis. Davon wurden 4.308 Personen in der Basisstudie SHIP-0 untersucht (68,8%). Die Fünf-Jahres-Nachuntersuchung (SHIP-1; 2002 bis 2006) umfasste 3.300 Probanden

(25–88 Jahre). Von 2.116 Männern (Abb. 2) hatten 1.894 Sexualhormonmessungen (TT, SHBG, freier Androgen-Index [FAI], freies Testosteron und DHEAS). Weiterhin wurden Männer mit fehlenden Angaben zu Confoundern (N=17) oder Männer mit Ausschlusskriterien (N=36) ausgeschlossen. Für die Quer- und Längsschnittanalysen verblieben jeweils 1.548 und 1.111 Männer. Von 2.192 Frauen (Abb. 2) hatten 1.551 Frauen Sexualhormonmessungen (TT, SHBG, FAI und freies Testosteron). Weiterhin wurden Frauen mit fehlenden Angaben zu Confoundern (N=13) oder Frauen mit Ausschlusskriterien (N=67) ausgeschlossen. Für die Quer- und Längsschnittanalysen verblieben jeweils 1.224 und 919 Frauen.

Laboranalysen

Die Nicht-Nüchtern-Blutabnahme erfolgte zwischen 7.00 und 16.00 Uhr. TT und DHEAS wurden auf einem kompetitiven Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay (Immulite 2500 Analyzer, Siemens Healthcare Medical Diagnostics, Bad Nauheim) bestimmt.²⁷ SHBG wurde auf einem ADVIA Centaur bestimmt (Siemens, Eschborn). Bei Frauen wurde TT mit der Liquid-Chromatografie-Massenspektrometrie (LC-MS) bestimmt.^{28,29} TT-Werte <0,69 nmol/l und >55,5 nmol/l (Detektionsgrenzen) wurden durch Fehlwerte ersetzt. Das freie Testosteron wurde bestimmt.³⁰ Der freie Androgen-Index (FAI) wurde als TT (nmol/l)/SHBG (nmol/l)*100 bestimmt.

Kovariablen

Bildung wurde kategorisiert als ≤ 10 Jahre Schulbesuch. Der Raucherstatus umfasst Nichtraucher, Exraucher und Raucher. Probanden wurden als sportlich aktiv eingestuft, wenn sie während des Sommers als auch des Winters mindestens 1 Stunde Sport trieben. Typ-2-Diabetes mellitus wurde über die Selbstanzeige einer ärztlichen Diagnose, die Einnahme von Antidiabetika (ATC-Code A10), einen glykier-

60 Jahre alt waren oder wenn sie zwischen 40 und 60 Jahren alt waren und keine Menstruation mehr angaben. Der Taillenumfang wurde mit einem unelastischen Maßband gemessen. Serumkreatinin wurde nach der Jaffé-Methode bestimmt (Hitachi 717, Roche Diagnostics, Mannheim). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde bestimmt.³¹ Prolaktin wurde anhand eines chemilumineszierenden immunometrischen Assays

SHIP-0 und SHIP-1 unterschiedliche Parodontalsonden verwendet wurden, wurden die Flächenwerte aus SHIP-1 (PCP-2) entsprechend der Korrekturfaktoren aus einer Crossover-Studie korrigiert.³² Für die Längsschnittanalysen wurden nur Flächen berücksichtigt, die in der Basisstudie und in der Fünf-Jahres-Nachuntersuchung befundet wurden.³³ Die Untersuchungen wurden von zertifizierten Zahnärztlichen Untersuchern durchgeführt. In SHIP-0 gab es acht, in

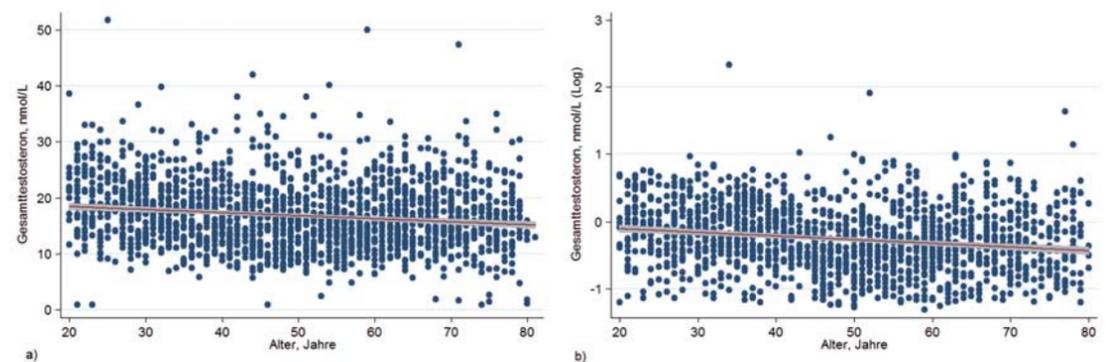


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Alter und Gesamttestosteron bei Männern (a) und Frauen (b). Eine lineare Regressionsgerade (rote Linie) mit 95% Konfidenzintervall (graue Fläche) wurde mit angegeben. Für Frauen wurden die Gesamttestosteronwerte logarithmiert.

ten Hämoglobinwert (HbA1c) > 6,5% (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie, Bio-Rad Diamat, München) oder eine Nicht-Nüchtern-Glukose >11,1 mmol/l (Hitachi 717, Roche Diagnostics, Mannheim) definiert. Die Medikamenteneinnahme der letzten 7 Tage wurde erfasst. Die Einnahme von Kontrazeptiva (ATC Codes G03A) und Hormonersatzpräparaten (ATC Codes G03C, G03D und G03F) und der Menopausenstatus wurden erhoben. Frauen wurden als postmenopausal eingestuft, wenn sie über

(Immulite 2500 Analyzer, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) bestimmt.

Erhebung des Parodontalstatus

Der klinische Attachmentverlust (AV) wurde halbseitig (Q1/Q4 oder Q2/Q3) an vier Flächen pro Zahn erhoben. Eine Parodontalsonde wurde verwendet (SHIP-0: PCP11, SHIP-1: PCP2; Hu-Friedy, Chicago, USA). Die dritten Molaren wurden nicht befundet. In SHIP-1 wurden die gleichen Quadranten mit dem gleichen Protokoll untersucht. Der mittlere AV wurde bestimmt. Da in

SHIP-1 sechs Untersucher. Bei Zertifizierungen wurden für den AV Intra-Befunder-Korrelationen von 0,82–0,91 (SHIP-0) und 0,70–0,89 (SHIP-1) erzielt. Die Inter-Befunder-Korrelationen lagen bei 0,84 für SHIP-0³⁴ und 0,90 für SHIP-1.

Statistische Analysen

Die deskriptive Beschreibung der Daten erfolgte durch die Angabe von Median (25% und 75% Quantil) oder Anzahl (Prozent). Zur Untersuchung quer- als auch längsschnittlicher Zusammenhänge wurden generalisierte lineare Regressionsmodelle (Angabe der Regressionskoeffizienten B mit 95% Konfidenzintervall [KI]) adjustiert für Alter, Bildung, Taillenumfang, Sport, Rauchstatus, Diabetes mellitus und Blutentnahmezzeit (zusätzliche Berücksichtigung der logarithmierten Follow-up-Zeit [Offset] bei Längsschnittanalysen) verwendet. Ein zweiseitiger p-Wert < 5% wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit STATA/SE 12.1³⁵ durchgeführt.

Ergebnisse

Charakteristika der Studienteilnehmer

In Tabelle 1 erfolgt eine Beschreibung der 1.548 männlichen und 1.224 weiblichen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Basisstudie. Der Median der Follow-up-Zeit lag bei 5,04 (4,97; 5,27) Jahren bei Männern und 5,05 (4,98; 5,27) Jahren bei Frauen. Das Alter lag bei 46 Jahren (34; 59) bei Männern und 45 Jahren (33; 56) bei Frauen.

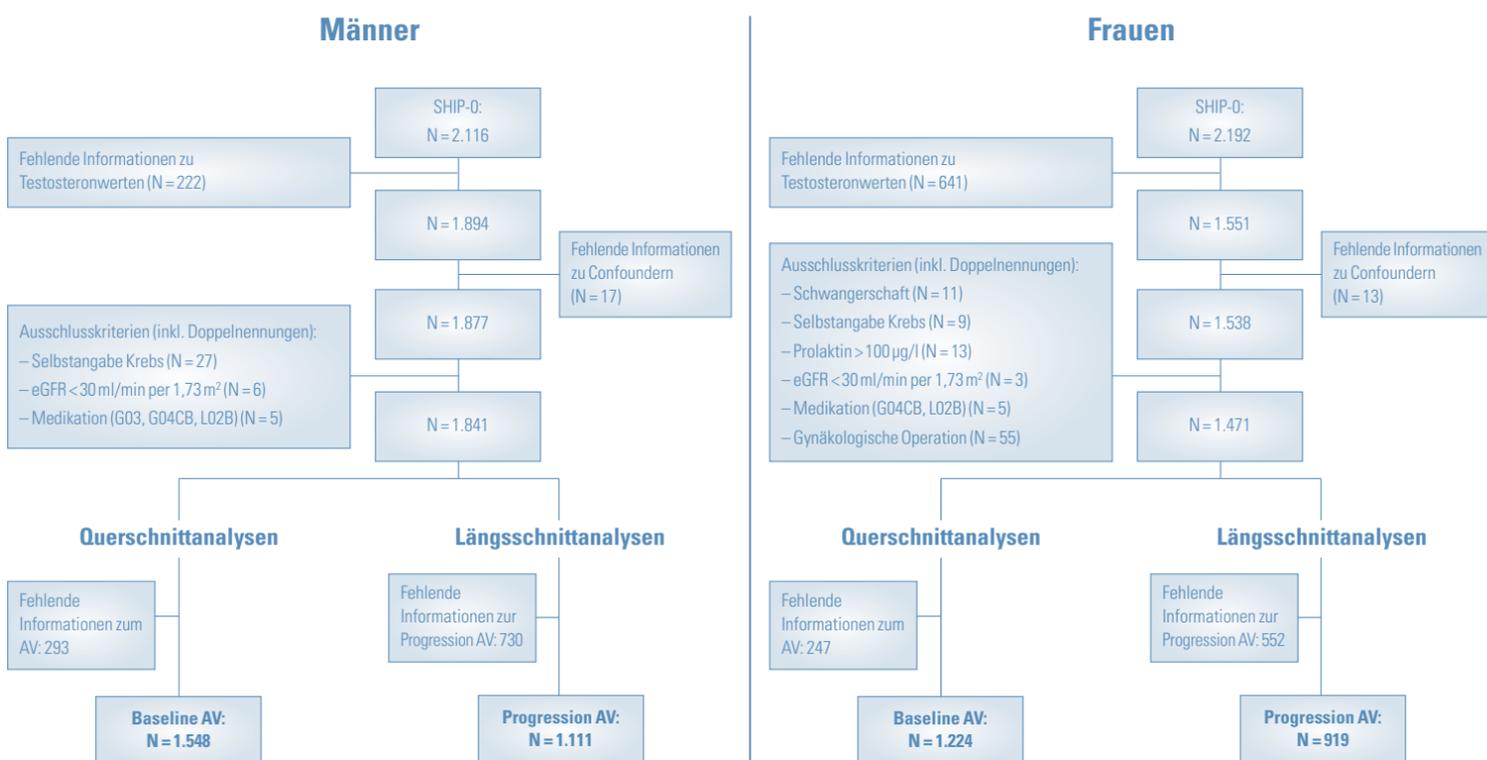


Abb. 2: Flowchart zur Ableitung der Studienpopulation für querschnittliche und längsschnittliche Analysen. AV, Attachmentverlust; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

	Männer (N = 1.548)	Frauen (N = 1.224)
Follow-up-Zeit (Jahre)	5,04 (4,97; 5,27)	5,05 (4,98; 5,27)
Alter (Jahre)	46 (34; 59)	45 (33; 56)
Schulbildung		
<10 Jahre	536 (34,6 %)	364 (29,7 %)
10 Jahre	714 (46,1 %)	643 (52,5 %)
>10 Jahre	298 (19,3 %)	217 (17,7 %)
Raucherstatus		
Nichtraucher	347 (22,4 %)	597 (48,8 %)
Exraucher	641 (41,4 %)	263 (21,5 %)
Raucher	560 (36,2 %)	364 (29,7 %)
Diabetes mellitus (ja)*	153 (9,9 %)	71 (5,8 %)
Sportlich aktiv (≥ 1 Stunde/Woche)	685 (44,3 %)	576 (47,1 %)
Taillenumfang (cm)	94,8 (85,6; 102,3)	79,9 (71,5; 90,9)
Gesamttestosteron (nmol/l)**	16,1 (12,7; 20,2)	0,78 (0,56; 1,08)
SHBG (nmol/l)	44,5 (32,7; 58,3)	85,9 (59,4; 130,9)
FAI (nmol/l)	36,0 (28,1; 46,2)	0,87 (0,53; 1,48)
Freies Testosteron (nmol/l)	0,27 (0,21; 0,34)	0,007 (0,004; 0,011)
DHEAS (mg/l)	1,82 (1,11; 2,76)	NA
Blutabnahmezeit (h)	11 (9; 13)	11 (9; 13)
Mittlerer AV (mm)	2,50 (1,40; 4,08)	2,04 (1,14; 3,27)
5-Jahres-Change mittlerer AV (mm)#	-0,01 (-0,60; 0,64)	0,03 (-0,58; 0,65)

Tab. 1: Charakteristika der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung. Angabe als Median (25 % und 75 % Quantil) oder Anzahl (Prozent). SHBG, sexualhormonbindendes Globulin; FAI, freier Androgen-Index; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; AV, Attachmentverlust; NA, not available. *Diabetes mellitus: Selbstangabe einer ärztlichen Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (ATC-Code A10) oder HbA1c ≥ 6,5 % oder Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 11,1 mmol/l. ** Gesamttestosteron bei Frauen wurde durch LC/LC-MS gemessen. # N = 1.111/919

Männer (pro SD Abfall)	Querschnittsanalysen (N = 1.548)		Längsschnittanalysen (N = 1.111)	
	B (95 % KI)	P	B (95 % KI)	P
Gesamttestosteron	-0,0004 (-0,023; 0,022)	0,97	-0,033 (-0,100; 0,034)	0,33
SHBG	-0,010 (-0,034; 0,013)	0,40	0,005 (-0,063; 0,074)	0,88
FAI	0,010 (-0,014; 0,034)	0,40	-0,041 (-0,112; 0,030)	0,26
Freies Testosteron	0,010 (-0,013; 0,034)	0,38	-0,044 (-0,115; 0,026)	0,21
DHEAS	-0,015 (-0,044; 0,013)	0,29	-0,024 (-0,106; 0,057)	0,56
Frauen (pro SD Anstieg)	Querschnittsanalysen (N = 1.224)		Längsschnittanalysen (N = 919)	
	B (95 % KI)	P	B (95 % KI)	P
Gesamttestosteron	-0,033 (-0,057; -0,009)	0,006	-0,023 (-0,086; 0,040)	0,47
SHBG	-0,013 (-0,042; 0,016)	0,36	0,033 (-0,045; 0,111)	0,41
FAI	-0,018 (-0,046; 0,009)	0,20	-0,044 (-0,118; 0,030)	0,25
Freies Testosteron	-0,022 (-0,048; 0,005)	0,11	-0,047 (-0,118; 0,025)	0,20

Tab. 2: Querschnitt- und Längsschnittanalysen für den Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der Geschlechtshormone und dem mittleren Attachmentverlust sowie dessen Fünf-Jahres-Progression. Die generalisierten linearen Modelle wurden adjustiert für Alter (kontinuierlich), Schulbildung, Raucherstatus, Taillenumfang, Diabetes mellitus, sportliche Aktivität, Blutabnahmezeit, Einnahme von Kontrazeptiva und Hormonersatzpräparaten und den Menopausenstatus. Die Regressionskoeffizienten beziehen sich auf eine Änderung der Expositionsvariablen um 1 Standardabweichung (SD); Abfall für Männer bzw. Anstieg für Frauen. Bei den Querschnittanalysen wurde der mittlere Attachmentverlust wurzeltransformiert. In Längsschnittanalysen wurde zusätzlich die Follow-up-Zeit (in Jahren, logarithmiert, Offset) berücksichtigt. Diabetes mellitus wurde definiert als Selbstangabe einer ärztlichen Diagnose oder Einnahme von Antidiabetika (ATC-Code A10) oder HbA1c ≥ 6,5 % oder Nicht-Nüchtern-Glukose ≥ 11,1 mmol/l. SHBG, sexualhormonbindendes Globulin; FAI, freier Androgen-Index; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat. B, linearer Regressionskoeffizient; 95 % KI, 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenhang zwischen Sexualhormonkonzentrationen und dem mittleren AV
Bei Männern (Tabelle 2) konnte für keines der Sexualhormone ein Zusammenhang mit dem mittleren AV, weder in den querschnittlichen noch in den längsschnitt-

lichen Analysen, gefunden werden. In den meisten Modellen lag bereits nach Adjustierung für Alter und Blutentnahmezeit kein signifikanter Zusammenhang vor. Bei Frauen konnte nach vollständiger Adjustierung (Tabelle 2) ein signifikanter querschnittli-

cher ($B = -0,033 [-0,057; -0,009]$), aber kein längsschnittlicher Zusammenhang zwischen TT und dem mittleren AV ($B = -0,023 [-0,086; 0,040]$) festgestellt werden. Für SHBG, FAI und freies TT konnten keine Zusammenhänge zum mittleren AV gezeigt werden.

Für Frauen wurden die Analysen innerhalb der Subgruppen, die sich durch die Betrachtung der Einnahme von Kontrazeptiva oder Hormonersatzpräparaten sowie dem Menopausenstatus ergeben, wiederholt (Daten nicht gezeigt). In vollständig adjustierten Quer- und Längsschnittanalysen fanden sich keine konsistenten signifikanten Assoziationen mit dem mittleren AV.

Diskussion

Während mit zunehmendem Alter die Konzentration von Sexualhormonen zurückgeht, kommt es gleichzeitig zu einer Zunahme altersbedingter chronischer Erkrankungen, welche ebenfalls mit einem zunehmenden Mangel an Sexualhormonen assoziiert wurden.³⁶ Es schien daher durchaus plausibel, eine Assoziation zwischen Testosteronwerten und parodontaler Progression anzunehmen. Und obwohl Parodontitis^{37,38}, parodontale Progression³³ und Zahnverlust^{37,38} häufig in der älteren Bevölkerung auftreten, konnten wir in der vorliegenden Kohortenstudie weder bei Männern noch bei Frauen einen konsistenten Zusammenhang zwischen den betrachteten Sexualhormonen und dem mittleren AV zeigen. Unsere Ergebnisse sind mit einer weiteren Längsschnittstudie an 66- bis 95-jährigen Männern konsistent², die keinen Zusammenhang zwischen TT, Estradiol oder SHBG und inzidenter Parodontitis fand. Im Gegensatz zeigten verschiedene Studien eine Assoziation zwischen niedrigen Testosteronkonzentrationen und verminderter Knochenmineraldichte¹³, Knochendichteverlust¹⁴ und erhöhtem Frakturrisiko.^{13,16} Eine verminderte systemische Knochendichte wiederum könnte durchaus mit oralem Knochenverlust als auch Parodontitis assoziiert sein.^{39,40} Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage und des Mangels an qualitativ hochwertigen Längsschnittstudien sollte die bisherige Evidenz mit Vorsicht interpretiert werden. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die einen möglichen Einfluss von Sexualhormonen auf Parodontitis bei Frauen untersucht hat. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und dem mittleren AV als auch dessen Progression nachweisen. Ein Vergleich zu anderen Studien ist derzeit nicht möglich. Es handelt sich hier um eine große populationsbasierte prospektive Studie, welche für die Studienregion repräsentative Ergebnisse liefert. Des Weiteren wurden gut definierte klinische Kriterien verwendet, um Exposition und Erkrankung zu definieren. Die wiederholte Kalibrierung der Untersucher ergab zudem eine sehr gute Validität und Reliabilität der parodontalen Messungen. Weiterhin wurden verschiedene Parametrisierungen der Expositionsvariablen als auch kategoriale Definitionen

betrachtet, welche übereinstimmend die Konsistenz der nicht signifikanten Ergebnisse bestätigten.

Zu den Schwächen gehört die rein kaukasische Zusammensetzung der Studienpopulation, was die Übertragung der Ergebnisse auf andere Ethnizitäten einschränkt. Weiterhin könnten die Ergebnisse durch Informationsbias sowie durch nicht berücksichtigte Confounder verzerrt worden sein. Außerdem wurde der AV nur halbseitig an vier Flächen erhoben, was zu einer Fehlklassifikation bezüglich des Parodontalstatus und somit zu einer Verzerrung der Effektschätzer hin zum Nulleffekt führen könnte.⁴¹ Letztlich wurden Korrekturfaktoren verwendet, um dem Wechsel der Parodontalsonde adäquat zu begegnen.³² Zusammenfassend ist dies die erste populationsbasierte Kohortenstudie, welche die Assoziation zwischen verschiedenen Sexualhormonen und der Progression des parodontalen Attachmentverlustes bei Männern und Frauen untersucht hat. Wir konnten weder bei Männern noch bei Frauen konsistente prospektive Assoziationen zwischen Sexualhormonen und der Progression des mittleren Attachmentverlustes finden. Die Einordnung der Ergebnisse stellt sich dennoch als sehr komplex dar. Da Testosteronkonzentrationen mit einer Vielzahl von Lifestyle- und sozioökonomischen Faktoren assoziiert⁴² sind, reflektieren niedrige Testosteronkonzentrationen eine hohe Risikofaktorenbelastung. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass ein niedriger Testosteronspiegel derzeit als Surrogatmarker für eine subklinische Erkrankung oder Komorbidität⁴³ diskutiert wird. Dementsprechend impliziert ein nicht nachgewiesener Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und chronischer Parodontitis nicht unbedingt, dass es keinen Zusammenhang gibt, sondern nur, dass das Signal des Pathways durch Risikofaktoren wie Alter, BMI etc. bereits hinreichend erklärt wurde. Um potenzielle Zusammenhänge zwischen endokrinen Parametern und parodontaler Progression genauer zu untersuchen, sind weitere Kohortenstudien sowie placebokontrollierte, randomisierte klinische Therapiestudien notwendig. **PN**



Literaturliste



Infos zur Autorin

PN Adresse

Dr. rer. nat. Birte Holtfreter
Universitätsmedizin Greifswald
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Poliklinik für Zahnerhaltung, Parodontologie, Endodontologie, Präventive Zahnmedizin und Kinderzahnheilkunde
Abteilung für Parodontologie
Rotgerberstr. 8
17475 Greifswald