

A cukorbeteg páciensek fogászati ellátásának sajátosságai

Doktori értekezés

Dr. Végh Dániel Csaba

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezetők: Dr. Hermann Péter, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Vizi E. Szilveszter, az MTA rendes tagja, professor emeritus
- Hivatalos bírálók: Dr. Hidvégi Tibor, Ph.D., főorvos
Dr. Dombi Csaba, Ph.D., egyetemi docens
- Szigorlati bizottság elnök: Dr. Dóri Ferenc, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Rózsa Noémi Katinka, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Kis János Tibor, Ph.D., főorvos

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések jegyzéke	5
2.	Bevezetés	7
2.1.	Diabéteszről általában	9
2.2.	Diabétesz fajtái.....	11
2.2.1.	<i>1-es típusú cukorbetegség</i>	11
2.2.2.	<i>2-es típusú cukorbetegség</i>	13
2.2.3.	<i>Terhességi cukorbetegség</i>	15
2.3.	Diabétesz Európában.....	16
2.4.	Diabétesz Magyarországon	17
2.5.	Diabétesz szövődményei.....	21
2.5.1.	<i>Kardiovaszkuláris megbetegedések</i>	21
2.5.2.	<i>Diabéteszes szemkárosodás</i>	21
2.5.3.	<i>Nefropátia – vesekárosodás</i>	22
2.5.4.	<i>Neuropátia és diabéteszes láb</i>	22
2.5.5.	<i>Várandósság alatti cukorbetegség okozta szövődmények</i>	22
2.5.6.	<i>Szájüregi elváltozások</i>	23
2.6.	Szájüregi megbetegedések és a diabétesz kapcsolata	24
2.6.1.	<i>A cukorbetegség orális szövődményeinek gazdasági hatásai</i>	24
2.6.2.	<i>Szájüregi szövődmények megelőzése, és kezelése</i>	25
2.7.	Parodontális megbetegedések és diabétesz	26
2.8.	Szájüregi rák és diabétesz	27
3.	Célkitűzések	28
3.1.	Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára.....	28

3.2.	Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.	28
3.3.	Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása	29
3.4.	Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén.....	29
4.	Módszerek.....	30
4.1.	Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára.....	30
4.2.	Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.	31
4.3.	Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása.....	33
4.4.	Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén.	34
5.	Eredmények.....	35
5.1.	Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára.....	35
5.2.	Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.	37
5.3.	Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása.....	42
5.3.1.	<i>Diabéteszes betegekkel foglalkozó fogászati munkacsoport szervezése</i>	42
5.3.2.	<i>Továbbképzés</i>	42
5.3.3.	<i>Magyar Diabetes Társasággal való együttműködés</i>	42
5.4.	Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén	43
5.4.1.	<i>Interdiszciplináris Fórum</i>	43
5.4.2.	<i>Madridi konszenzus</i>	44

5.4.3. Irányelvek	47
5.4.3.1. <i>Diabéteszre specializált orvosoknak szánt irányelvek</i>	47
5.4.3.2. <i>Diabéteszes betegeknek szánt irányelvek</i>	49
5.4.3.3. <i>Cukorbetegket kezelő fogorvosoknak szánt irányelvek</i>	50
6. Megbeszélés	57
6.1. Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára.....	57
6.2. Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.....	58
6.3. Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása.....	60
6.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbeteg fogászati ellátása esetén.	60
7. Következtetések	61
8. Összefoglalás	62
9. Summary	63
10. Irodalomjegyzék	64
11. Saját publikációk jegyzéke	77
12. Köszönetnyilvánítás	78

1. Rövidítések jegyzéke

AAP- American Academy of Periodontology

ADA- American Diabetes Association

AGE- Advanced Glycation End Production

ATP- Adult Treatment Panel

BMI- Body Mass Index

DED – Diabetic Eye Disease

DM- Diabetes Mellitus

DME – Diabetic Macular Edema

DPA – Dynamic Plantar Aesthesiometer

DR – Diabetic Retinopathy

EASD- European Association for the Study of Diabetes

EFP- European Federation of Periodontology

EGIR- European Group for the Study of Insulin Resistance

HCP – Health Care Professional

HDL- High Density Lipoprotein

IDF- International Diabetes Federation

IFG- Impaired Fasting Glucose

IGF- Insulin Growth Factor

IGT- Impaired Glucose Tolerance

MDT- Magyar Diabetes Társaság

MSZ- Metabolikus Szindróma

NCEP- National Cholesterol Education Program

OGTT – Oral Glucose Tolerance Test

PFC - Prefrontális kéreg

RAGE- Receptor for Advanced Glycation End Products

RCT- Randomised Control Trial

ROS- Reaktív Oxigéntermékek

RR- Relatív Rizikó

STZ - Streptozotocin

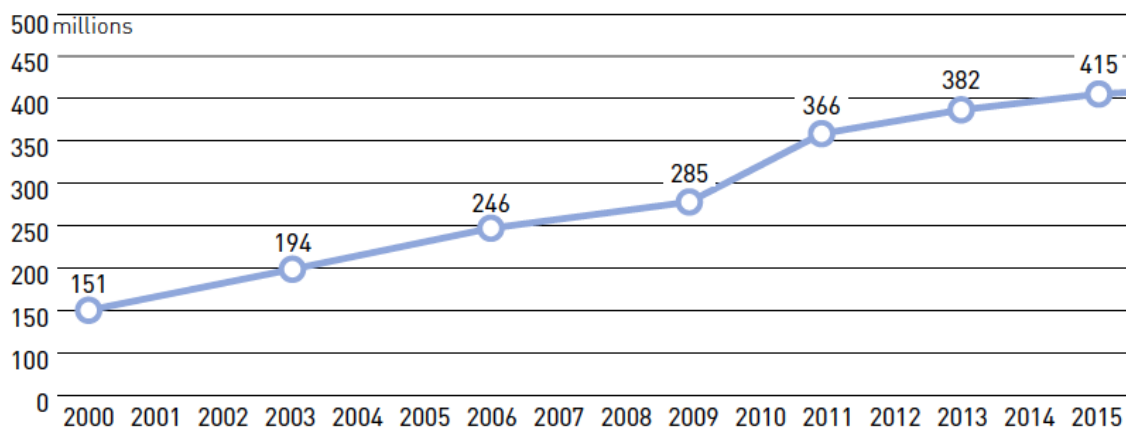
WHO- World Health Organisation

YLD- Young Leaders in Diabetes

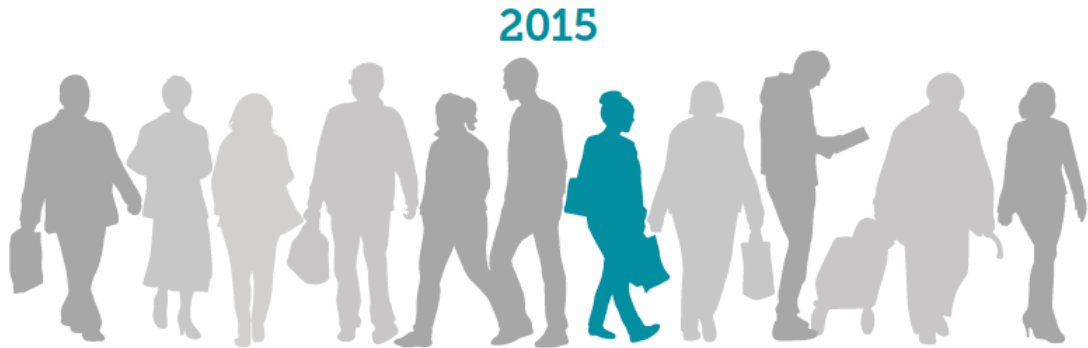
HbA_{1C}- glikolilált hemoglobin, 3 havi átlag vércukorszint

2. Bevezetés

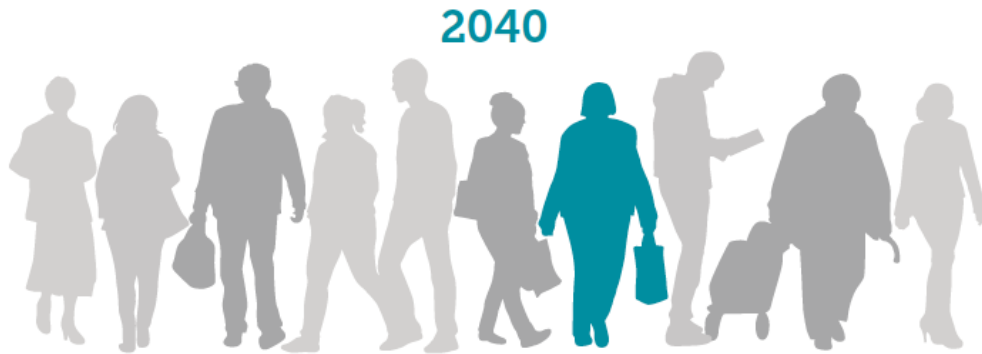
A diabétesz világszerte több mint 300 millió (1.ábra), míg Magyarországon 750.000 embert érint a Nemzetközi Diabétesz Társaság (IDF) és a Magyar Diabetes Társaság (MDT) legfrissebb összesítései szerint. (1, 2, 21) E statisztika szerint hazánkban minden 10. páciens (2. és 3. ábra), aki fogorvosi rendelőbe lép, cukorbeteg, vagy a cukorbetegség “előszobájának” tekinthető prediabétesz állapotában van, emelkedett az éhgyomri vércukorszintje. A diabéteszes páciensek rizikócsoporthoz tekinthetők a fogászati megbetegedések szempontjából is: nagyobb az esély parodontológiai, kariológiai, nyáleválasztási és egyéb szájüregi megbetegedésekre, valamint a szájüregi rákok incidenciája is statisztikailag emelkedett a diabéteszes populációban a metabolikusan nem érintettekhez képest (3-5). A témaválasztás nemzetközi szinten egy új vizsgálati irány, amelyet a diabéteszesek egyre emelkedő száma is indokol és motivál. Magyarország a szájüregi rákok morbiditása és mortalitása tekintetében vezető helyet tölt be a statisztikai összesítésekben és a 2-es típusú diabéteszesek incidenciája is folyamatosan emelkedik (6, 7). A teljeskörű diabéteszes ellátásnak a fogorvosi szűrés és ellátás az egyik olyan pillére kell hogy legyen, amelynek szakmai protokollját a következő időszakban szeretnénk megteremteni. A 2015-ben elindított kutatási tervünkben munkacsoportunk azt a célt tűzte ki, hogy a vizsgálati és kísérletes eredményeinkkel segítsük és javítsuk a cukorbeteg fogászati ellátását és ezzel elősegítsük a páciensek életminőségének javítását.



1. Ábra: Cukorbeteg felnőttek számának változása 2000 és 2015 között (a 20-79 év közötti lakosság esetén). Ezen betegek száma a statisztikai adatok alapján közel 3-szorosára emelkedett (Forrás: IDF Atlas 2015(8))



2. Ábra: Minden 11. Felnőtt cukorbeteg 2015-ben.(8)



3. Ábra: Minden 10. Felnőtt cukorbeteg 2040-ben. (8)

2.1. Diabéteszről általában

A cukorbetegség – diabétesz – egy olyan krónikus megbetegedés, amely emelkedett, magasabb vércukorszinttel jár. A szervezet nem képes elégséges inzulint termelni, vagy nem elég hatékonyan használja fel a termelt inzulint. Az inzulin egy olyan esszenciális hormon, mely a hasnyálmirigy béta sejtjeiben termelődik, és segíti a véráramból a sejtekbe jutni a glükózt, amely ezután hasznosítható energiává alakul át. Inzulinhiány esetén, illetve inzulinrezisztens állapot következtében a szervezetben magas vércukorszint (ún. hiperglikémia) alakul ki, amely a cukorbetegség jellemzője. A hosszú ideig tartó hiperglikémia mikro- és makrovaszkuláris szövődményekkel járhat, ami kardiovaszkuláris problémákhoz, neuropátiához, nefropátiához és retinopátiához (végső sorban vaksághoz) vezethet. A diabétesz további szövődményeként pedig szájüregi megbetegedések (fogágybetegség, fokozott caries hajlam, candidiázis, lichen, stb.) alakulhatnak ki. Fontos kiemelni, hogy a cukorbetegség következtében kialakuló mikrovaszkuláris szövődmények megjelenése késleltethető illetve elkerülhető a vércukorszint megfelelő beállításával, ezért a normoglikémiás állapot kialakítása és fenntartása elsődleges feladata az ellátó egészségügyi csapatnak és a betegeknek.

A cukorbetegség osztályozása és diagnosztizálása összetett, és sokat vizsgált téma, melyet az utóbbi évtizedekben több ízben klasszifikáltak. A cukorbetegségnek széles körben elfogadott osztályozása a három részre tagolás: 1-es típusú, 2-es típusú és terhességi cukorbetegség (GDM). Ezen a három típuson kívül vannak kevésbé gyakori típusok is, amelyek például a monogénes vagy valamilyen szekunder betegségként kialakuló cukorbetegségek lehetnek. A monogénes cukorbetegség egy genetikai mutáció eredménye az autoszomálisan domináns génen: például neonatális diabétesz mellitusz és a MODY (maturity-onset diabetes of the young). A diabéteszes esetek 1-5% -a monogénes diabétesz. A szekunder betegségként kialakuló diabétesz primer betegsége hormonális megbetegedés leggyakrabban, ilyen például a Cushing kór vagy az akromegália, a hasnyálmirigy megbetegedései (pankreatitisz) vagy gyógyszer okozta megbetegedések (kortikoszteroid). A diabétesz hivatalos diagnosztikájára és ennek kritériumaira számos nemzetközi társaság tesz ajánlásokat, de a leginkább alappillérként vehető besorolást (amelyet a legnagyobb diabéteszes társaságok elfogadnak) a WHO (World Health Organization), valamint az IDF Atlas fogalmazza meg (1. Táblázat).

1. Táblázat *Diabétesz diagnosztikai kritériumai - az IDF Atlas 2017 alapján (1)*

Cukorbetegséget kell diagnosztizálni, ha az alábbi kritériumok közül egy vagy több teljesül	Csökkent glükóz toleranciát (IGT) kell diagnosztizálni, ha az alábbi kritériumok mindegyike teljesül	Emelkedett éhgyomri vércukorszint (IFG) kell diagnosztizálni, ha a következő kritériumok mindegyike teljesül
Éhomi vércukorszint > 7.0 mmol/l (126 mg/dl)	Éhomi vércukorszint > 7.0 mmol/l (126 mg/dl)	Éhomi vércukorszint 6.1-6.9 mmol/l (110 – 125 mg/dl)
Két órás vércukorszint > 11.1 mmol/l (200 mg /dl) 75 g per os cukor után	Két órás vércukorszint Éhomi vércukorszint > 7.8 mmol /l < 11.1 mmol/l (> 140 mg/dl < 200 mg/dl) 75 g per os cukor után	Két órás vércukorszint < 7.8 mmol /l (140 mg/dl) 75 g per os cukor után
Random vércukorszint > 11.1 mmol/l (200 mg/dl) vagy > 6.5% HbA _{1C}		

2.2. Diabétesz fajtái

2.2.1. 1-es típusú cukorbetegség

Az 1-es típusú cukorbetegség egy autoimmun megbetegedés, melynek során a szervezet immunrendszere megtámadja az inzulintermelő béta-sejteket a hasnyálmirigyben. Ennek eredményeképpen a szervezet kismértékben vagy egyáltalán nem tud inzulint termelni, így relatív vagy abszolút inzulinhiányos állapot alakul ki, ami jellegzetes tünetekkel párosul (4. ábra). Ennek a leépítő folyamatnak a háttere nem teljesen tisztázott, de a genetikai tényezők biztos szerepe nem megkérdőjelezhető, melyeket bizonyos környezeti hatások egészíthetnek ki. Vírusos fertőzés is az okok közé sorolható, ami az immunrendszer meggyengítését okozza, de különböző toxinok és néhány étkezési hatás is befolyásolhatja az 1-es típusú cukorbetegségnek a kialakulását. Azok az 1-es típusú cukorbetegesek, akik napi szinten inzulint adnak maguknak, figyelik és monitorozzák a vércukorszintjüket, betartják a diétát és a napi rendszeres mozgásra is odafigyelnek ugyanolyan egészséges életet élhetnek, mint akik metabolikusan nem érintettek. Ez a rendszeres „vércukorszint-management” segítheti a késői szövődmények kialakulásának megakadályozását.

Az 1-es típusú cukorbetegséget általában egy magas hiperglikémiás állapotban diagnosztizálják - szerencsés esetben –, de bizonyos esetekben diabéteszes ketoacidotikus kóma (DKA) állapotba is kerülhet a cukorbeteg. Néha nehezen lehet elkülöníteni az 1-es és 2-es típusú cukorbetegséget a tünetek alapján (4.ábra), ilyen esetekben kiegészítő vizsgálatokat végeznek különböző antitestekkel.

Az 1-es típusú diabéteszesek aránya folyamatosan emelkedik - de eltérő mértékben - különböző országok és földtájak között (1). Az elsődleges kezelés azonnali intenzív inzulinterápiával kezdődik, mely Magyarországon első lépésben humán inzulin. Később a cukorbetegség állapotától függően a beteg analóg inzulinra állítható, mely legfontosabb pozitívuma a rugalmasabb napirend lehetősége. A későbbi kezelési módszerek a pen (vagy másnéven toll) vagy pedig az inzulinpumpa használatával folytathatóak.



4. Ábra: 1-es típusú cukorbetegség tünetei (1)

2.2.2. 2-es típusú cukorbetegség

A 2-es típusú cukorbetegség a leggyakoribb fajtája a cukorbetegségnek, a cukorbeteg emberek közel 90%-a tartozik ide (9-11). A 2-es típusú diabéteszben a hiperglikémiát az inzulintermelés zavara, illetve inzulinrezisztencia okozza, mely során a termelt inzulin nem tudja a megfelelő hatását kifejteni. Ebben az állapotban csökken a sejtek inzulin iránti érzékenysége, inzulin rezisztencia alakul ki, így az inzulin ineffektív és emiatt az inzulintermelés fokozódik. Ez kezdetben kompenzálni próbálja a magasabb vércukorszintet, viszont az idő előrehaladtával ez az inzulinrezisztens állapot súlyosbodik. A 2-es típusú diabétesz legtöbbször idősebb korban fejlődik ki, de emelkedik a gyerekek és a fiatalok között is ez a típusú diabétesz, köszönhetően az elhízásnak, a fizikális inaktivitásnak és a rosszul tervezett táplálkozásnak. A 2-es típusú cukorbetegség tünetei azonosak lehetnek az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél: szomjúság fokozódása, gyakori vizelés, fáradtság, lassan gyógyuló sebek, visszatérő fertőzések, bizsergés és zsibbadás a végtagok (kezek és lábak) területén (5.ábra). Ugyanakkor a 2-es típusú cukorbetegség megjelenése lassabb ütemű és a komplikációk sem minden esetben egyértelműek, szemben az 1-es típusú cukorbetegséggel, ahol a megjelenés gyors és a szövődmények is hamarabb jelentkeznek. A szövődmények kialakulásáig a 2-es típusú diabéteszrel élők 1/3-a vagy fele nem kerül diagnosztizálásra, és éveket él tünetek nélkül cukorbetegséggel (12, 13). Ha hosszabb ideig nem ismerik fel, a krónikus hiperglikémia szövődményei kialakulhatnak. Néhány 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteget először úgy diagnosztizálják, hogy fekély alakul ki a végtagjaikon, nehézkessé válik a látásuk vagy ideiglenesen elhomályosul, veseelégtelenségük lesz, de akár a visszatérő fertőzések is jelei lehetnek a problémának. Ezen fajta cukorbetegség kialakulásának pontos okai a mai napig vizsgálatok célkeresztjében vannak, erős kapcsolatban van a túlsúllyal, az életkorral és az etnikai hovatartozással, ugyanakkor a családi anamnézissel is összefüggés mutatkozik. Néhány egyéb kockázati tényező lehet még a rossz táplálkozás, a fizikai inaktivitás, az emelkedett éhgyomri vércukorszint és a csökkent glükóz tolerancia (IGT), a dohányzás és a GDM. Az étkezési tényezők közül a finomított szénhidrátok és a magas cukorbevitel – például cukrozott ételek és italok – felelősek a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásáért. A páciensek számára a táplálkozás menedzselése azért is fontos, hogy a megfelelő

menyiségű vitamin és ásványi anyagok biztosítsák a szükségleteket. Fontos a rendszeres zöldség és gyümölcsfogyasztás, a lassan felszívódó szénhidrátok és a rostban és fehérjében gazdag élelmiszerek fogyasztása - mely leginkább a mediterrán diétával érhető el (14-16).

A kezelés alappillére az egészséges életmód, a helyes táplálkozás és a rendszeres testmozgás. Törekedni kell a káros szokások elhagyására – dohányzás – és a megfelelő testsúly megtartására. Az optimális vércukorszint beállítását első körben orálisan adható antidiabetikummal segíti a kezelőorvos, mely általában metformin. Amennyiben ez a terápia nem elégséges, akkor kombinált terápiás lehetőségek következnek: szulfonilurea, tiazolidindionok, SGLT2 inhibitorok, GLP-1 agonisták és akarbóz. Ha ezen gyógyszerek sem képesek a vércukorszint megfelelő beállítására, akkor intenzív inzulinterápiára van szükség (17, 18). A vércukorszint mellett a vérnyomásra, a veseműködésre, a szem és a szájüreg egészségére kell a leginkább odafigyelni. A 2-es típusú diabétesz prevalenciája magas, és folyamatosan emelkedik.

Ezt a folyamatot az idősödő lakosság, a gazdasági fejlődés következtében történő urbanizáció, a mozgásszegény életmód és az egészségtelen élelmiszerek – gyorsételek-fogyasztása és az elhízás erősíti.



5. Ábra: 2-es típusú diabétesz tünetei (1)

2.2.3. Terhességi cukorbetegség

A terhességi vagy más néven gesztációs diabétesz (GDM) várandósság alatt jelentkező metabolikus anyagcsere-zavar. A terhességi diabétesz incidenciájáról nincsenek pontos adataink, de ez a szám az utóbbi években folyamatosan növekedett. A GDM a várandósság alatt mind a magzati (10. Ábra), mind az anyai szövődmények előfordulási gyakoriságát megemelheti. Szülést követően gyakrabban alakulhat ki a 2-es típusú cukorbetegség és a szív és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázata is emelkedett.

A GDM típusú cukorbetegség általában a 2. és a 3. trimeszterben diagnosztizálható, de a terhesség bármelyik szakaszában „megjelenhet.” Bizonyos esetekben előfordul, hogy a terhesség korai szakaszában derül fény a cukorbetegségre, de ezen esetek túlnyomó többségében a cukorbetegség valószínűsíthetően már a terhesség előtt is fennállt. Mivel a hiperglikémia tünetei a terhesség alatt nehezen elkülöníthetők a normális terhességi rosszullét tüneteitől, az orális glükóz tolerancia tesztet (OGTT) ajánlott a terhesség 24. és 28. hete között, míg a magas rizikó csoportba tartozó betegeknek a terhesség korai szakaszában javallott elvégezni. OGTT vizsgálat során 75 gramm glükóz elfogyasztását követően vércukormérés történik, mely után a kapott vércukorértékeket kategorizálni lehet. A GDM kialakulása az inzulinhatás csökkenése (inzulinrezisztencia) miatt alakulhat ki, melyet a placenta hormonháztartásának megváltozása befolyásol. A GDM rizikófaktorai közé sorolható az idősebb életkor, a túlsúly, a terhesség alatti túlzott súlygyarapodás, korábbi cukorbetegség a családi anamnézisben vagy egyéb születési rendellenességek. A GDM állapota általában a születés után megszűnik. GDM-el érintett kismamák további terhességeik esetén fogékonyabbak újra GDM-es állapot kialakulására, valamint ezen anyák körülbelül felénél 5-10 évvel később 2-es típusú diabétesz alakul ki a statisztikák alapján (19). Azon nőknek, akik terhesség alatti hiperglikémiában szenvednek megemelkedik az esélyük a hipertóniára, nagyobb születési súlyú csecsemőre (foetal macrosomia), ami magát a születést is nagymértékben megnehezíti. A vércukorszint megfelelő kontrollja esetén ezen kockázati esélyt minimálisra csökkenthetjük a kismamák kontrollálhatják vércukorszintjüket egészséges étrenddel, enyhe edzéssel és folyamatos vércukorszint monitorozással. Bizonyos

esetekben inzulint vagy orálisan szedhető gyógyszert is fel lehet írni a GDM kezelésére.(1)

2.3. Diabétesz Európában

Prevalencia

Európában a diabéteszes emberek száma megközelítőleg 58 millió fő. Rajtuk kívül 22 millió feltételezett, nem diagnosztizált cukorbeteg lehet a régióban - ezen populáció életkora 20-79 év. Ugyanezen populáció – 20-79 év – közül 36 millió ember érintett (5.5%) IGT-vel, mely szám az előrejelzések alapján 2045-re 66.7 millióra emelkedik. Európában a legmagasabb a gyermekkori 1-es típusú diabétesz aránya az IDF régiói között (286.000 fő), mely a legmagasabb ütemben bővül (28.000 új eset / év).

Mortalitás

Évente 477.000 haláleset írható a diabétesz mellékhatásainak számlájára, amely mintegy 9% -át adja a mortalitási adatoknak. Ezen esetek 33%-a 60 év alatti pácienseket érint. A halálesetek több nőt érintenek mint férfit, amely azzal van összefüggésben, hogy a cukorbeteg populáció esetén a nők aránya magasabb (nők: 30.8 millió, férfi: 28.8 millió).

Egészségügyi kiadások

Fontos megemlíteni, hogy a cukorbetegsége fordított egészségügyi kiadások összege, 2017-ben hozzávetőlegesen 166 milliárd USD dollár volt. Európában a legmagasabb a diabéteszre fordított összeg a világon, az összes kiadás 23%-a. (2)

2.4. Diabétesz Magyarországon

Magyarországon a cukorbeteg aránya megfelel az európai átlagértéknek és körülbelül 7,5% -7,7% (IDF Diabetes Atlas (1)) körül mozog. Ezt az adatot azért nehéz megmondani, mivel sajnos pontos regiszter jelenleg nem létezik, az adatok meghatározása becsléseken alapul.

Ez a becslés a Magyar Diabetes Társaság segítségével történik, amelynek az alapja a Magyarországon kiváltott gyógyszerek alapján határozható meg. A cukorbeteg vércukorcsökkentés okán kiváltott adataiból lehet következtetni a cukorbeteg számára, habár a prediabéteszes állapot továbbra is rejtett maradhat egészen a cukorbetegség diagnózisáig.

Egy frissen – a Magyar Diabetes Társaság tudományos újságjának, a Diabetologia Hungarica folyóiratban – leközölt magyar vizsgálat szerint 2014-ben 772.000 olyan páciens volt, aki OEP támogatással vércukorcsökkentő gyógyszert váltott ki, melynek 94%-a volt 2-es típusú cukorbeteg (6. ábra) (20, 21).

A 2001-2014 közötti elemzés szerint a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája fokozatosan emelkedett (7. ábra), viszont a növekedés mértéke az utóbbi években lelassult, és az újonnan diagnosztizált cukorbetegek száma csökkent.

A betegek nagy része (17-20%) sajnos a „rosszul együttműködő betegek csoportjának” tekinthető, mivel hiába történt meg a cukorbetegség diagnózisa, vagy nem jelentek meg rendelésen, vagy nem váltottak ki antidiabetikumot. Az adatokból könnyen kiolvasható, hogy a női túlsúly mellett jelentkező statisztika szerint az életkor előrehaladtával a cukorbetegség prevalenciája is emelkedik (8. ábra), a 60 év feletti lakosság tekintetében 20% körüli a 2-es típusú diabétesz aránya.

Ez azt jelenti, hogy ezen korosztály minden 5. tagja érintett, ami a szövődmények gyakoribb megjelenését prediszponálja. Ez az adat is rávilágít, hogy az orvosi team fontos feladata a cukorbeteg páciensek szövődményeinek minél pontosabb felismerése, a helyes diagnózis felállítása, az interdiszciplináris utak átlátása és a betegek szakrendelésre történő elirányítása.

Természetesen a betegek kooperációja nélkül ez nehezen megvalósítható, viszont ennek a compliance-nek a fokozása az orvosi team tagjain nagymértékben múlik, a páciensek helyes életmódra, tudatos életvezetésre való figyelemfelhívás a feladatok közé sorolható.

A cukorbeteg páciensek ellátása komoly terheket ró az egészségügyi ellátórendszerre, ami mind a gyógyszerfelírási, mind pedig a kórházi ellátási költségek összességéből kiolvasható. Ez az összeg több mint 200 milliárd forint volt a 2008-as évben, és ez az összeg a cukorbetegség prevalenciájának emelkedésével arányos nőtt, 2014-ben már a becslések szerint 214 milliárd forintot tett ki (9.ábra).

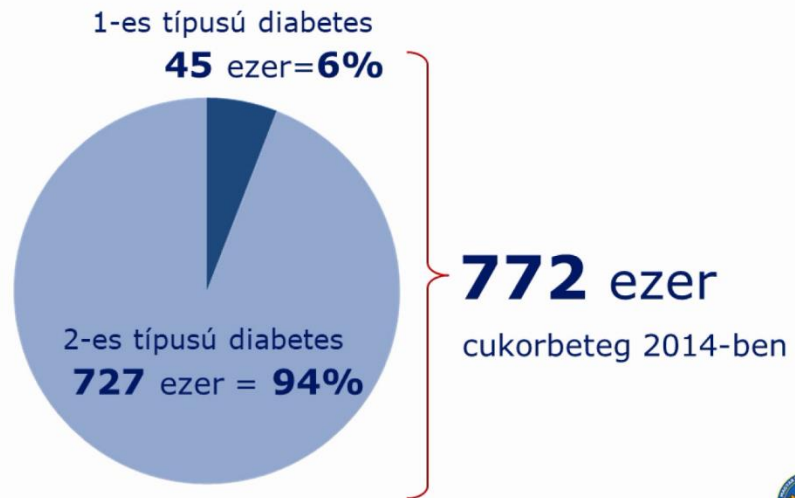
Fogorvosi szempontból lényeges a nagy számú beteg, illetve a dolgozatban felsorolt számtalan szájüregi elváltozás, szövődmény, mely direkt vagy indirekt módon tudja befolyásolni a táplálkozási szokásokat, befolyásolva ezzel a testtömeget, a minőségi táplálkozást, a szilárd ételek bevitelét a szervezetbe, illetve az ételek szénhidrát tartalmának megválasztását.

A cukorbetegknél az egyik lehetséges szövődmény a szájüregi daganatok megjelenése, amely a lokalizációtól és a diagnózis felállításának idejétől függően különböző nehézségű és kimenetelű túléléssel jellemezhető.

A magyar betegeken végzett vizsgálatok szerint a szájüregi daganatok előfordulásában szerepet játszhat a cukorbeteg emelkedett száma. Ezen cukorbeteg páciensek szájüregi vizsgálata a magyar viszonyok szerint a területileg illetékes fogorvosoknál, az egyetemi ellátóhelyeken és némelyik magánrendelésen ingyenes, a kóros elváltozások és a szájüregi szövődmények diagnózisa időben meg tud történni.

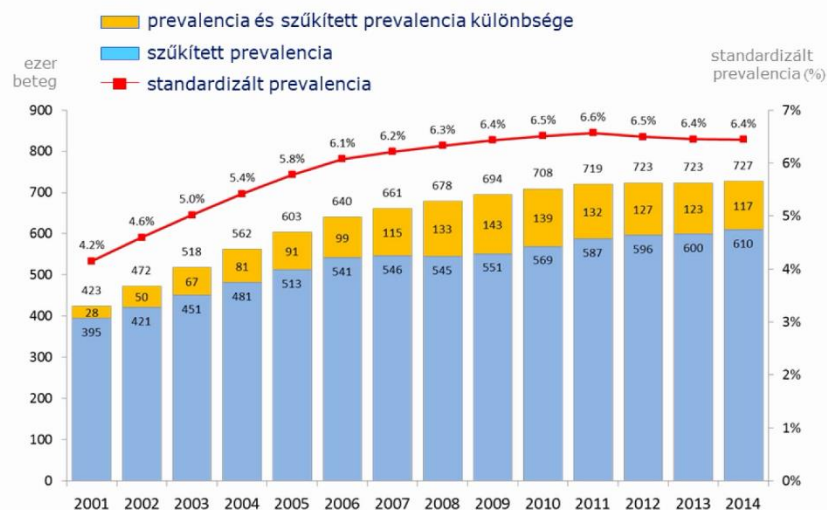
Ezen szűréseken észrevett kóros folyamatok szakellátóhelyeken újabb vizsgálatokkal igazolhatóak, a kezelések megkezdhetők és folytathatók (20, 22).

1-es és 2-es típusú cukorbetegek aránya 2014-ben



6. Ábra: 1-es és 2-es típusú cukorbetegek aránya Magyarországon 2014-ben (21)

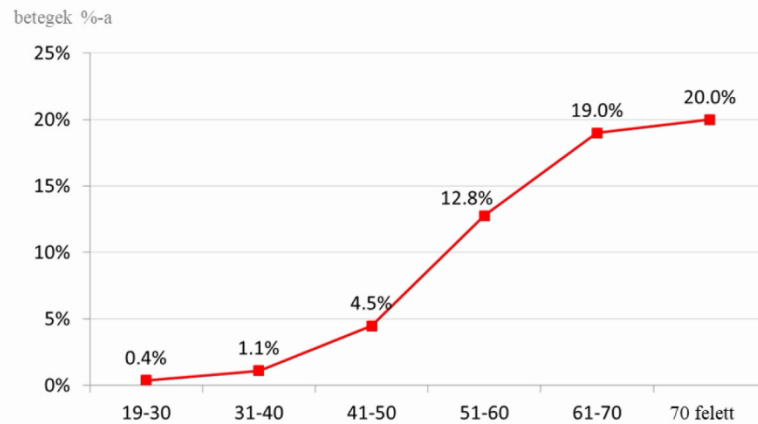
T2DM betegek számának alakulása és a standardizált prevalencia



7. Ábra: 2-es típusú diabéteszes betegek számának alakulása és a standardizált prevalencia (21)

T2DM korcsoportonkénti előfordulása 2011-ben

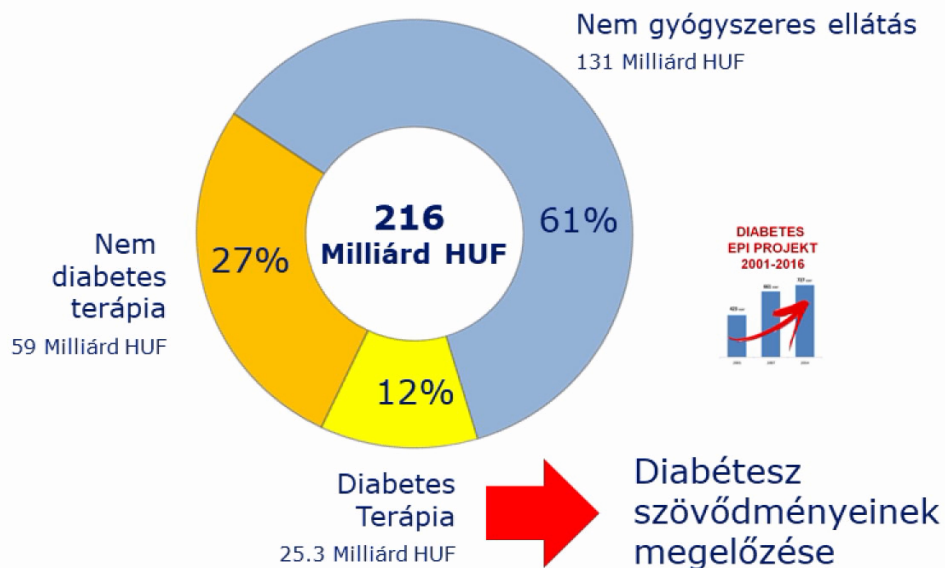
2011-es népszámlálás és OEP adatok alapján



8. Ábra: 2-es típusú diabétesz korcsoportonkénti előfordulása 2011-ben (21)

T2DM betegek költségeinek megoszlása 2014-ben

Gyógyszeres és nem gyógyszeres ellátás



9. Ábra: 2-es típusú diabétesz-es betegek költségeinek megoszlása 2014-ben (21)

2.5. Diabétesz szövődményei

A cukorbetegség szövődményei élettani folyamatokkal magyarázhatóak. A cukorbetegségre jellemző magas vércukorszint sejtszinten képes károkat okozni a szervezetben, melynek első támadási felülete a kis ereknek, kapillárisoknak a fala. Ezen kiserek minden testrészünket behálózzák, melynek következtében azok funkciója nem lesz megfelelő, az erek sérülésével arányosan a szerv hatékonysága romlik, ezzel pedig az orvosok és a betegek számára is egyértelmű tüneteket generálhat. Fontos hangsúlyozni, hogy a cukorbetegség szövődményeinek megjelenésére a metabolikus állapot elhanyagolása, a nem megfelelő kooperáció és az életmódbeli irányelvek figyelmenkívül hagyása felelős, a genetikai és egyéb környezeti hatások mellett (stresszes munkahely, dohányzás, alkoholfogyasztás, stb.).

Legfontosabb szövődmények közé az IDF Atlasz a következőket sorolja:

2.5.1. Kardiovaszkuláris megbetegedések

Cukorbetegségben háromszoros esély (23, 24) mutatkozik a kardiovaszkuláris megbetegedések okozta szövődmények kialakulására, melyeket a cukorbetegség okozta hiperglikémia és emelkedett koleszterol szint erősít. Ezen szövődmények közé tartozik az angina, a koszorúér szűkület, miokardiális infarktus, stroke, perifériás kiserek sérülése és a pangásos szívelégtelenség (24, 25).

2.5.2. Diabéteszes szemkárosodás

Minden 3. cukorbetegét érint valamilyen szinten a szemet érintő funkcióvesztés a 20-65 év közötti korosztályban, és minden 10. cukorbeteg páciensnek van súlyos szemet érintő szövődménye (26). A diabéteszes szemkárosodás (diabetic eye disease – DED) a hiperglikémia direkt következményeként alakul ki, mely roncsolja a retina kapilláris kisereit, melyek végső esetben el is záródhatnak. Ez a károsodás a látás romlását, illetve súlyosabb esetben vakságot is okozhat. Bizonyos esetekben ez a kialakult állapot a vércukorszint rendezésével valamilyen szinten reverzibilissé tehető, a látás visszatérhet. A látás homályosodása, romlása sok esetben a nem felismert cukorbetegség egyik első tünete, mellyel a (még nem diagnosztizált) cukorbeteg páciens felkeresi a kezelőorvosát. Ezen szemet érintő szövődmények további fajtái a cukorbeteg retinopátia (DR-diabetic

retinopathy), makula ödéma (DME- diabetic macular edema), szürkehályog, glaukóma, szem közelítési és távolítási képességének sérülése és kettőslátás.

2.5.3. Nefropátia – vesekárosodás

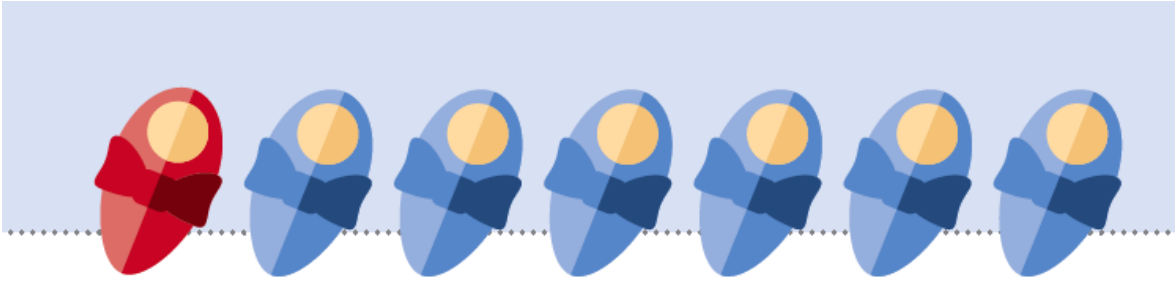
Angol adatok szerint minden 5. cukorbeteg esetén igazolható a vese valamilyen szintű károsodása, amely szövödmények kialakulását okozta (27). A vesekárosodás szintén a magas vércukorszint (hipertónia) és a diabétesz következtében kialakuló magas vérnyomás pressziójaként alakul ki az évek során.

2.5.4. Neuropátia és diabéteszes láb

Cukorbetegségben az egyik legnagyobb probléma, hogy a sejtszintű változások miatt a sebgyógyulás rendkívül módon lelassul, és sajnos a neuropátia - vagyis az idegkárosodás, és az emiatt kialakuló végtagok „érzékletlenedése”- megakadályozza hogy a cukorbeteg a végtagjaikon kialakuló sebeket és sérüléseket minden esetben fájdalom alapján észrevegyék. Emiatt fontos a folyamatos önvizsgálat és kontroll ezen pácienseknél. A végtagokon kialakuló sérülések gyógyulása is lassul, a sebek felületén kialakulhatnak fekélyek, amelyek gyógyulása szintén nehézkes, és sok időt vesz igénybe. A fekélyes sérülések végső esetben a végtagokon lévő ujjak, vagy további esetben magának a végtagnak az elvesztésével, amputációjával járhat. Cukorbeteg esetén a végtagamputációk esélye 10-20-szorosára is emelkedhet a metabolikusan nem érintett, hasonló korosztályba tartozó csoporttal szemben. Megdöbbentő adat, hogy a világon 30 másodpercenként amputálják egy cukorbeteg lábát (28-30) .

2.5.5. Várandósság alatti cukorbetegség okozta szövödmények

A terhességi cukorbetegség a várandós kismamák körülbelül 15%-át érinti globálisan. Mint a fentebb említett szövödmények kialakulása esetén, itt is a hiperglikémia okozta a szövödmények kialakulásának emelkedését. A koraszületésre, perinatális halálózásra vagy a várandósság alatti halálózásra is hatással van (10. Ábra). A fogászati szempontból kiemelendő jelentősége a várandós kismamák esetén szintén jelentős, bizonyított statisztikai összefüggést találtak ezen kismamák fogágybetegségének és a koraszülésnek a kapcsolatára (31, 32).



10. Ábra: Minden 7. Születendő gyermeket érint a terhességi cukorbetegség (Forrás: IDF Atlas 2017)(1)

2.5.6. Szájüregi elváltozások

A szájüregi megbetegedések fontossága és előtérbe kerülése napjaink egyik fontos interdiszciplináris üzenete, mely ezt a dolgozatot és a projektmunkát is meghatározza és hangsúlyozza. A széles spektrumon mutatkozó szájüregi szövődmények közé sorolható a fogágybetegség (parodontitisz), amely a leginkább felelős a fog elvesztésért és fokozottan felelős a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásáért. Egyéb szövődmény a fogszuvasodásra való fokozott hajlam, a kandidiázis, a lichen planus és neuroszenzoros megbetegedések (burning mouth szindróma), nyáltermelési elégtelenség és xerosztómia valamint ízérzékelési zavar. Fontos megemlíteni, hogy az elhanyagolt, hiperglikémiával rendelkező páciensek között emelkedett a prevalencia a szájüregi daganatos megbetegedések kialakulására (33-38, 6).

2.6. Szájüregi megbetegedések és a diabétesz kapcsolata

A diabétesz és a szájüregi megbetegedések közötti kapcsolatot több nemzetközi publikáció is igazolja (39-45). A nemzetközi irodalmi adatok mellett a Semmelweis Egyetem Mária utcai Klinikáján az 1990-es évek folyamán igazolták ezt az összefüggést, mely világviszonylatban is jelentős adatnak számított (46, 47, 5, 6, 48). A diabetes mellitus szájüregi szövődményei közül a fogágybetegség és a szájnyalkahártya elváltozások a leggyakoribbak, de nagyobb arányban fordul elő leukoplákia is ebben a betegcsoportban (49). Az IDF Diabetes Atlasa, amely az egyik legfontosabb statisztikai adatbázisa a cukorbetegségnek világszerte, külön fejezetben részletezi a cukorbetegség szájüregi szövődményeit. A Diabetes Atlas 2017-es kiadása szerint a cukorbeteg emberek ínygyulladásra és fogágybetegségre való hajlama fokozott, magas vércukorszint esetén az ínyhiperplázia megjelenése gyakoribb. Az ínygyulladást és a fogágybetegséget tekinthetjük a fog elvesztések fő felelőseinek, illetve ezek a kardiovaszkuláris megbetegedések esélyét is megnöveli. Egyéb cukorbetegséggel összefüggő szájüregi megbetegedések közé sorolhatjuk a fogszuvasodást, a kandidiázisra való hajlamot, a lichen planust, a neuroszenzoros rendellenességeket (égő száj szindróma), nyálmirigytermelési diszfunkciókat, a xerostomiát, és az ízérzési rendellenességeket. A fogágybetegség előfordulása gyakoribb cukorbetegéknél (92.6%) mint a nem cukorbetegéknél (83%) (34, 36, 38). Diabéteszben gyakoribb elváltozás a lichen planus (37), a barázdált nyelv, a traumás fekélyek megjelenése, a fibróma (50), és a visszatérő aphtás sztomatitisz (51) valamint a gombás elváltozások (50).

2.6.1. A cukorbetegség orális szövődményeinek gazdasági hatásai

Amerikai egészségbiztosítási adatok alapján a kórházba került amerikai cukorbetegéknél a fogágybetegség miatt fogorvosi ellátásban részesülő betegek kórházba kerülésének esélye 39%-al volt alacsonyabb, mint azon cukorbetegéknél, akik nem jártak rendszeresen fogorvoshoz. A terápiában rendszeresen résztvevők átlagos éves egészségügyi kiadása 2840 USD –vel kevesebb, ami az összköltségek közel 40%-a (52). Egy másik amerikai vizsgálat szerint a szájüregi kezelések elvégzése potenciálisan 39-53 milliárd dollárnyi megtakarítást jelenthet a cukorbetegéknél az orvosi költségeikben.

Ezen adatok figyelemreméltóak, azonban a világ más tájairól is szükség lenne adatgyűjtésre (53), többek között Magyarországon is.

Szintén egy amerikai kutatás vizsgálta cukorbetegknél a rossz szájüregi higiénia miatt kiesett iskolai illetve munkaórákat, és habár a nem, a rassz és az iskolázottság tekintetében van különbség, a rossz szájhigiénia nem tervezett fogorvosi beavatkozásokat indukál, amelyek gyakorisága a szájhigiénia elhanyagoltságával arányos. Ez ronthatja az adott egyén teljesítményének hatékonyságát az iskolában és a munkahelyen. Ez a hatás különösen igaz azon személyeknél, akiknek anyagi nehézséget jelent a fogorvosi rendelő felkeresése.(54)

2.6.2. Szájüregi szövődmények megelőzése, és kezelése

Az IDF Atlas szerint az elektromos fogkefe és a rendszeres, szigorú fogorvosi ellenőrzés nagyon fontos a hosszú távú szájüregi egészség érdekében és a szövődmények megelőzése szempontjából. A rendszeres fogorvosi ellenőrzés a korai elváltozások diagnózisát segíti elő, legfőképpen a cukorbeteg esetében. Bármilyen szájüregünkben tapasztalható vérzés esetén azonnali fogorvosi vizsgálat szükséges. A nyáleválasztás és a nyál termelésének optimalizálása kulcsfontosságú. Nyáleválasztási elégtelenséget okozhatnak bizonyos gyógyszerek, ilyenkor dóziszváltással vagy másik hatóanyagra cseréléssel lehet javulást elérni, esetleg valamilyen nyáleválasztást stimuláló módszert használni (pl.: cukormentes rágógumi) (55). A magas fluoridbevitel szintén javasolt. A dohányzás mellett kerülni kell a savas, fogzománra maró hatású ételek és italok fogyasztását, az alkoholmentes szájvizek szintén hasznosak. Szintén, immunológiailag aktív műnyálak csökkentik a bakteriális plakk lerakódását (56).

2.7. Parodontális megbetegedések és diabétesz

A parodontitisz krónikus gyulladással járó megbetegedés, melyet a marginális gingiva határa alatt és felett akkumulálódott patogén dentális plakk idéz elő. Ez a mikrobiális akkumuláció egy krónikus, destruktív gyulladással járó reakcióhoz vezethet (57, 58). Ennek prevalenciája 45-50% a legenyhébb típusában, azonban 60% fölé is emelkedhet 65 éves kor feletti populációban. A parodontitisz súlyosabb formája a felnőtt populáció 11.2 %-át érinti, és a fő okozója a fogvesztésnek, étkezési zavaroknak, megváltozott beszédnek, elvesztett önbizalomnak és rosszabb általános életminőségnek (59-63). A súlyos parodontitisz számos különböző populációban halálalossággal társul (64-67). A parodontitisz és a diabétesz közötti szignifikáns összefüggést az irodalom széles spektruma leírta, sőt, több konszenzus riport is született a témában. A parodontális megbetegedés és a diabétesz súlyossága között kétirányú folyamat / kapcsolat áll fenn. A diabéteszt és parodontitiszt a hiperglikémiás állapot súlyosbítja. Azon betegek esetében akik súlyos parodontitiszben szenvednek szignifikánsan magasabb HBA_{1C} szérumszintet mértek diabéteszes és nem diabéteszes betegcsoportban, valamint összefüggés mutatkozik a parodontitisz súlyossága és a kardio-renális szövődmények között (28). A súlyos parodontitiszes állapot szintén összefüggésben van az oxidatív stressz markerek jelenlétével és a diszlipidémiával a 2-es típusú cukorbetegségben (68), valamint magának a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásával is (69-71). Meta analízis adatai alapján a parodontális terápia esetén a szérum HBA_{1C} szint 0.36%-al csökkent 3 év követés után (4).

2.8. Szájüregi rák és diabétesz

Magyarországnak európai dobogós helyezése van a rosszindulatú daganatos halálozás és a szájüregi rákos megbetegedések mortalitását tekintve (72). Prognózisukat tekintve a szájüregi malignus megbetegedések nem mutatnak kedvező képet, napjaink statisztikai adatai szerint az ötéves túlélés 50-55% (73). A cukorbetegség és a szájüregi daganatos megbetegedések közötti összefüggéseket számos publikáció igazolta (74, 47, 5, 6). Cukorbetegség esetén a fej-, nyak régió daganatos megbetegedései gyakoribbak, fokozottabb a rosszindulatú daganatos elváltozások progressziója és jelentősen kedvezőtlenebb a betegség prognózisa (75). A hiperglikémia, valamint a szabadgyök-felhalmozódás következményeként fokozott tumorproliferáció és tumorterjedés lép fel (76). A szabadgyökfelhalmozódást az oxidációs egyensúly felbomlásának hatására kialakuló glikált végtermékek (advanced glycation end products, AGE) felszaporodása okozza. A fokozott szabadgyök, növekedési faktor és citokin képződés miatt károsodás lép fel az extracelluláris mátrix struktúrákban (77). A károsodás miatt a bazálmembrán áteresztőképessége megnő, amely segíti a tumorok terjedését, és a következményeként az emelkedett mátrix metalloproteináz szint elősegíti az áttétképződést cukorbeteg páciensek esetén (78, 5). A magas vércukorszint következtében fokozódik a vér alakos elemeinek agglutinációja, amely mikroembolizáció révén érelzáródást és ennek következtében szöveti hipoxiát okoz (79, 80). Ez a hipoxiás állapot nem akadályozza a tumorsejtek szaporodását, amelyek a nem oxidatív anyagcsereútjuk révén is képesek az osztódásra (81). A hiperglikémia miatt fellépő glükózkinálat kedvez a daganatsejtek DNS-szintézisének. A glükóz pentóz-foszfát irányú metabolizmusa a rosszindulatú tumorok anyagcseréjének egyik legjellemzőbb sajátossága (82). A magas vércukorszint hatására kialakuló szövetkárosodásban és a carcinomák terjedésében jelentős szerepe van a Glut-1 glükóztranszporternek, melynek expressziója szignifikánsan összefügg a daganatos halálozás mértékével (83).

3. Célkitűzések

- 3.1.** Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára
- 3.2.** Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.
- 3.3.** Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása
- 3.4.** Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén.

3.1. Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára

A projektünk alapját epidemiológiai vizsgálatok képezték. Vizsgáltuk, hogy milyen gyakorisággal fordul elő diabetes mellitus és emelkedett éhomi vércukorérték a szájüregi rákos betegek között, emelkedett-e a korábbi adatokhoz viszonyítva a DM prevalenciája a hazai lakosság körében, az elmúlt 15 évben változott-e a kóros glukóz regulációval rendelkező betegek aránya a rosszindulatú szájüregi daganatos betegek között. A kapott adatok és eredmények összehasonlítása után következtetéseket vontunk le és ajánlásokat fogalmaztunk meg.

3.2. Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.

Mivel a cukorbetegségnek szignifikánsan nagyobb arányban diagnosztizálnak klinikai vagy szubklinikai neuropátiát, ezért a lokális érzéstelenítők használata számos problémát felvet. A fogászati és sebészeti beavatkozást végző orvosok számára, akik ezeket az anesztetikumokat használják fontos, figyelmeztető információ, hogy a neurotoxicitás magasabb azoknál a betegeknek, akiknél perifériás neuropátia alakult ki (84, 85). Kísérleteink során összehasonlítottuk a fogászati érzéstelenítésben gyakran használt lidokain és artikain hatását a nyugalmi és elektromosan stimulált noradrenalin (NA) felszabadulásra kontroll és streptozocin által kiváltott diabéteszes patkányok frontális kortex és gerincvelő szeletein.

3.3. Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása

A Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján egy munkacsoport felállítását tűztük ki célul, amely a 2015. évben elindult „A cukorbeteg páciensek fogászati ellátásának sajátosságai“ című PhD témát kívánta támogatni klinikai oldalról. A munkacsoport megalakítása mellett a fogorvos és diabetológus kollégák számára a téma fontosságát hangsúlyozandó, figyelemfelhívó előadások megtartását is szorgalmaztuk, illetve az ezirányú felkéréseknek eleget tettünk.

3.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbeteg fogászati ellátása esetén.

A szájüregi megbetegedések és a diabétesz kapcsolatának vizsgálata egy forró téma lett a mai tudományos életben, és egyre több munkacsoport véli felfedezni ennek a kapcsolatnak a fontosságát (86-88, 6). A páciensek fogainak elvesztése és szájüregi gyulladós folyamatok sajnos előrevetítik a táplálkozási rendellenességeket, melyek során a páciensek a rágási képtelenség / nehézség miatt a folyékonyabb, puhább táplálékok felé fordulnak, melyek mind szénhidrát, mind kalóriatartalomra magasabbak mint a magvas, teljes kiőrlésű termékek.

A köztudatban jelen lévő fogszuvasodás mellett a páciensek másik gyakori szövődménye a fogakat körülvevő támasztószerkezet (parodontium) megbetegedése, gyulladása. A gyulladás következtében kialakuló csontveszteség és ínygyulladás pedig hosszú távon a fogak mozgathatóságát, végső soron pedig a fogak elvesztését jelenti. Célkitűzéseink között szerepelt, hogy egyrészt az interdiszciplináris edukációban, másrészt pedig a klinikai iránymutatásokban (guideline) szerepet vállalva erősítsük az együttműködés lehetőségét.

4. Módszerek

4.1. Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára

Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika fekvőbeteg osztályán 2012. Január 1.-e és 2015. December 31.-e között kezelt, szövettanilag igazolt szájüregi malignus daganatos betegek körében, melyet a 15 évvel korábban – 1998 január 1. és 2002. Június 30. között – vizsgált adatokkal hasonlítottunk össze.

610 páciens (435 férfi és 175 nő) adatát dolgoztuk fel az első időszak, és 758 beteg adatait (400 férfi és 358 nő) a második időszak alatt. Az összes vizsgált páciens szövettanilag igazolt szájüregi rákban szenvedett. Ezen szövettani adatok alapján igazolást nyert, hogy az első időszak 610 esete közül 606 esetben, míg a második időszak alatt 758 esetből 749 esetben laphámkarcinóma, a maradék esetekben adenokarcinóma volt megtalálható. Az első időszak alatt az átlagéletkor 56 év (range = 36-85), a második időszakban pedig 64 év volt (range=12-92).

A kontroll csoportot az első időszak esetén 574 páciens (351 férfi, 223 nő), alkotta átlagéletkoruk 51 év volt (range = 32-79). A második időszak alatt a kontrollcsoport 534 páciensből állt (351 férfi, 223 nő), átlagéletkoruk 53 év (range= 30-94) volt. A kontroll csoportokban résztvevő páciensek mindegyike önként jelentkezett a sztomatoonkológiai szűrésre, és ezen páciensek daganatmentesnek bizonyultak. Azon pácienseket tekintettük cukorbetegnek, akiket belgyógyászati osztályon vagy diabetológiai szakellátóhelyen, diabétesz centrumban cukorbetegnek diagnosztizáltak. A páciensek laborvizsgálata alapján azon betegeket, akiknek a vércukorszintje 6.1 és 6.9 mmol /l között volt IFG-s csoportba soroltuk. Akiknek 6.1 mmol/l alatti éhomi vércukorszintjük volt, normális metabolikus állapotúnak tekintettük. A laborvizsgálatot a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumának Beckman Coulter AU 5800 labordiagnosztikai készülékkel analizálták.

Összehasonlítottuk a rosszindulatú daganatok lokalizációját a korábbi és a jelenlegi vizsgálatban, és a dohányzási szokásokat is elemeztük a diabéteszes és nem diabéteszes

csoportban. Statisztikai elemzésünkhöz Pearson féle Chi-négyzet próbát alkalmaztunk. A szignifikancia szintet 5% alatt határoztuk meg.

4.2. Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.

Kísérleteink során hím Wistar patkányokat (200-300 g) használtunk. Az állatokat a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének állatházában tartottuk. A patkányok tartása és a kísérleti körülmények megfeleltek a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága által előírt szabályoknak. Engedélyszám: PEI/001/276-4/2013A. Az állatokat enyhe isoflurán altatás mellett dekapitáltuk, az agyat és gerincvelőt gyorsan kimetszettük és jéghideg oxigén –széndioxid gázzal telített Krebs oldatba tettük. Minden vegyület a Sigma-Aldrich cégtől, míg a [³H-NA] az American Radiolabeled Chemical Inc.-től (USA) érkezett.

Streptozocin (STZ) kezelés

Az állatokat intraperitonálisan (i.p.) kezeltük 60 mg/kg (2.5 ml/kg) desztillált vízben feloldott streptozocinnal. A kontroll csoportot azonos mennyiségű desztillált vízzel injektáltuk.

Vércukorszint meghatározása

A vércukor szintet egy nappal az injektálás előtt, egy héttel a kezelés után valamint az állatok terminálásának napján határoztuk meg (Accu-Chek Active vércukormérő). A patkányokat cukorbetegnek tekintettük, amikor a vércukorszint magasabb volt 14 mmol/l értéknél.

Nociceptív teszt

A mechanikai allodíniát a kezelés előtti nap, majd az injektálást követően a 3., 6., és 9. héten mértük (89, 90)

Szövet preparálás

Az agyból kimetszett frontális kortextet és a gerincvelőt McIlwain szeletvágóval 400 µm vastagságú szeletekre vágtuk, jéghideg Krebs oldatba helyeztük és karbogénnel (95% oxigén+5 % széndioxid) buborékoltattuk.

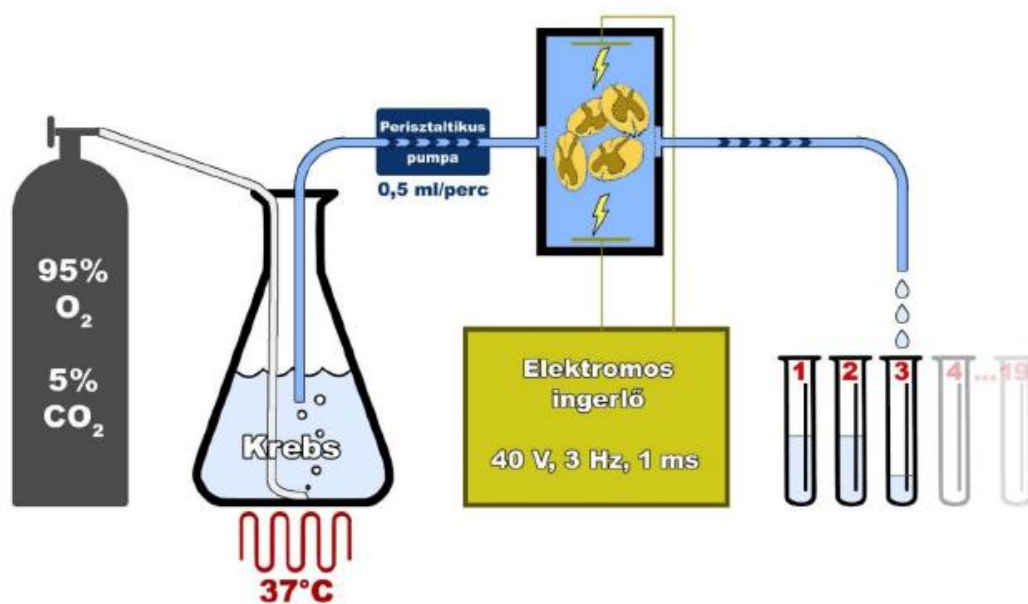
³H-Noradrenaline felszabadulás (release) mérése

A szeleteket 5 µl/ml Levo-[7-³H]noradrenalinnal (sp.aktivitás: 14.8 Ci/mmol) 1 ml karbogénnel buborékoltatott Krebs oldatban (NaCl 113, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 2.5, glucose 11.5, ascorbic acid 0.3, Na₂EDTA 0.03 mmol/l) inkubáltuk 45 percig 37° C-on. Az inkubálás leteltével a szeleteket 100 µl-es perfúziós kamrába tettük és 0.5 ml/perc sebességgel karbogénnel buborékoltatott Krebs oldattal áramoltattuk (Gilson multi-channel peristaltic pump) 60 percig. A mosási folyadékot előtöttük. A kísérlet során a szeleteket a kamrába beépített platina elektródákkal Grass stimulátorral ingereltük (11. Ábra).

Az ingerlési paraméterek frontális kortexnél: 20V, 2 Hz, 2msec, 90 sec, a gerincvelőnél: 40 V, 3 Hz, 1 msec 80 sec. Az első ingerlés a perfúzió 9. percénél (S1, 3. frakció) a második (S2, 13. frakció) a 39. percénél történt. Az anesztetikumokat a második ingerlés előtt a 6. frakciónál azaz a második ingerlés előtt 21 perccel vezettük be a kamrába. A folyamatos perfúzió során 3 perces frakciókat gyűjtöttünk és radioaktivitását folyadékszintillációs módszerrel (Packard TR 1900) határoztuk meg. A kísérlet végén a szövet radioaktivitását megmértük. A felszabadult tríciummal jelzett NA mennyiségét FR % értékben fejeztük ki, azaz a frakció radioaktivitását a frakció gyűjtésének időpontjában számított szöveti radioaktivitás százalékában fejeztük ki. A stimulációkor felszabadult jelzett NA mennyiségét FRS1 és FRS2, míg a nyugalmi állapotban detektáltat FRR1 és FRR2 érték mutatja. A vegyületek hatását az FRR1/FRR2 illetve FRS2/FRS1 hányados jelzi.

Statisztika

Az eredmények statisztikai értékelése one-way ANOVA és two-way ANOVA módszerével illetve paired és unpaired t-tesztel történt (Prizma 7 program) (P < 0.05).



11. Ábra *Frakcionális transzmitter felszabadulás kísérleti technikai vázlata. A vizsgálandó szövetet (ez esetben gerincvelői szeleteket) a mikroperfúziós kamrába helyeztük. Ezen 0,5 ml/perc sebességgel 37°C hőmérsékletű, karbogén gázzal (95% O₂, 5% Co₂) buborékoltatott Krebs-oldatot keringettünk át. A kamrából kiáramló folyadékot összesen 19 kémcsőben gyűjtöttük, egy frakció gyűjtési ideje 3 perc. A kísérlet során két alkalommal elektromosan ingereltük (3. frakció: S1, 13. frakció: S2) a kamrában lévő szövetet, a vizsgálandó vegyületet a 6. frakciótól adtuk. (Dr. Borbély Zoltán PhD.dolgozatának ábrája).*

4.3. Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása

A munkacsoportot a Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján szerveztük meg. A munkacsoportunkat a két mentor (Dr. Ujpál Márta, Prof. Dr. Hermann Péter) mellett 4

fogorvos kolléga (Dr. Bányai Dorottya, Kovácsné Dr. Somogyi Andrea, Dr. Géczi Zoltán, Dr. Végh Dániel), és 2 fogorvostanhallgató (Szigeti Virág, Végh Ádám) alkotja. A Klinikán működő betegellátás mellett a kutatómunka, illetve a betegnapokon megrendezésre kerülő fogászati szűrések szervezését tekintjük prioritásainknak.

4.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén.

Interdiszciplináris Fórum

2017. szeptember 20-án, az Aesculap Akadémián került megrendezésre, "Összefüggések a diabetes mellitus és a daganatos betegségek előfordulása között" címmel, a MOTESZ Interdiszciplináris fóruma. A kezdeményező a Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság volt.

A Fórumon résztvevő és a konszenzus kidolgozásában az alábbi szakmai Társaságok vettek részt:

- Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság
- Magyar Diabetes Társaság
- Magyar Onkológusok Társasága
- Magyar Urológusok Társasága
- Magyar Sebész Társaság
- Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej- Nyaksebész Orvosok Egyesülete

A résztvevő társaságok képviselői rövid előadásban értékelték a szakterületükön előforduló malignus daganatok és a diabetes mellitus összefüggéseit.

Madridi konszenzus

A Madridi konszenzustalálkozón való részvétellel a célunk annak a nemzetközi protokollnak a megalkotása volt, amely segítséget nyújt a diabetológusok mellett a fogorvosok és a betegek számára is. A kapott eredményeket és megállapodásokat (irányelvek) az IDF és az EFP szervezetek hivatalos újságjában publikáltuk.

5. Eredmények

5.1. Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára

A DM 25.9%-ban (196 páciens) és az IFG 20.6%-ban (156 páciens) volt található a szájüregi daganatos csoportban. A kontroll csoportban a DM aránya 10.3% (55 páciens) volt, ahol az IFG aránya 10.5% (56 páciens). A különbség szignifikáns a DM csoport és az IFG –s páciensek esetében. A DM csoportban 98% 2-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizált diabéteszes volt (192 páciens), míg a fennmaradó 2% inzulin dependens 1-es típusú cukorbeteg (1 páciens).

2. Táblázat *Szájüregi rákkal diagnosztizált és kontroll csoportba tartozó IFG-s és diabéteszes páciensek előfordulása a korábbi és a jelenlegi vizsgálati periódusban*

	SZÁJÜREGI TUMOROS CSOPORT		KONTROLL CSOPORT	
	1998-2002	2012-2015	1998-2002	2012-2015
DM	14,6%	25,9%	5,6%	10,3%
IFG	9,7%	20,6%	5,5%	10,5%

3. Táblázat Szájüregi rák lokalizációk diabéteszes és nem diabéteszes pácienseknél a 2012 és 2015 közötti vizsgálatunkban

	TU. LABII	TU. LING.	TU. SUBL.	TU. GING.	EGYÉB	TOTAL
NEM DM	21,7% (122)	18,5% (104)	22,1% (124)	30,2% (170)	7,5% (42)	562
DM	34,7% (68)	21,4% (42)	13,3% (26)	19,4% (38)	11,2% (22)	196
TOTAL	25% (190)	19,3% (146)	19,9% (150)	27,4% (208)	8,4% (64)	758

Az eredmények azt igazolták, hogy a szájüregi daganatos csoportnak 46,5 %-a metabolikus problémával küzdött (IFG+DM). A kontrollcsoportban ez az arány 20.8%. A szájüregi daganatos csoportban a metabolikus problémával küzdők aránya szignifikánsan magasabb volt mint a tumormentes kontroll csoportban ($P < 0.05$). A két vizsgálat során a diabétesz aránya a korábbi 14.6%-ról 25.9%-ra, míg az IFG aránya 9.7%-ról 20.6%-ra emelkedett a szájüregi daganatos betegek között. A tumormentes kontrollcsoportban a DM aránya 5.6%-ról 10.3%-ra, míg az IFG aránya 5.5%-ról 10.5 %-ra emelkedett, ami szintén szignifikáns ($P < 0.05$) (2. Táblázat).

A statisztikai adatok alapján a metabolikusan érintett betegek (IFG+ DM) száma a korábbi 24.3%-ról 46.5%-ra változott azon betegek körében, akiket szájüregi daganattal is diagnosztizáltak, míg a kontrollcsoportban ez az arány 11.1%-ról 20.8 %-ra emelkedett, mely értékek szignifikánsak ($P < 0.05$) (2. Táblázat).

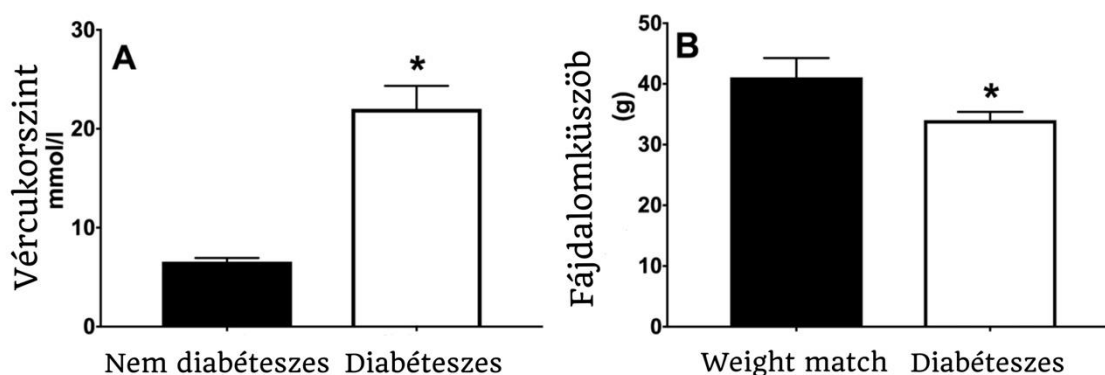
A leggyakoribb daganat lokalizáció a nem diabéteszes tumoros csoportban a gingivarák (30.2%) és a sublingvális karcinómák (22.1%). A leggyakoribb daganattípus a cukorbeteg csoportban az ajak és nyelv tumorai (34.7% és 21.4%) (3. Táblázat).

A dohányzás gyakorisága a szájüregi daganatos, cukorbeteg daganatos és kontroll csoportok esetében 57.7%, 64.3% és 41.2 %. Az első vizsgálati időszakban ezen adatok a következők: 68%, 30% és 28%. Az adatok alapján a kontrollcsoportban és a diabéteszes daganatos csoportban nőtt a dohányosok száma.

5.2. Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.

Streptozotocin által indukált allodynia diabéteszes patkányokban

A streptozotocinnal kezelt patkányok cukorbetegkévé váltak (vércukorszint > 14 mmol/l) (12. Ábra) és speciális vizsgálat (paw pressure threshold) tapintásos allodiniát (12. Ábra) mutatott (unpaired t-test, $P < 0.05$). Az allodynia a maximumát az STZ kezelés után 9 héttel érte el. A talpat érő fájdalom nyomásküszöbe 40.88 ± 2.74 (n=7) a nem diabéteszes patkányoknál, és 32.02 ± 1.95 (n=12) a diabéteszes patkányoknál.



12. Ábra *Streptozotocin kezelés hatása a vércukorszintre (A) és a fájdalomküszöbre (B).*

Vércukorszint: nem diabéteszes patkányok (6.57 ± 0.37 mmol /l, n=69) diabéteszes patkányok (22.03 ± 2.31 mmol/l, n=12). Szignifikancia: nem páros t-teszt. $P < 0.05$,

$^3\text{H}]\text{NA}$ visszavétel (uptake) és felszabadulás (release) nem diabéteszes és diabéteszes patkányok prefrontális cortex (PFC) és gerincvelő szeleteikben.

19 kísérletben a nem diabéteszes patkányok (4. Táblázat) PFC szeletei 354.9 ± 21.41 kBq/g radioaktivitást tartalmaztak 45 perces $^3\text{H}]\text{NA}$ inkubálás (loading) és az ezt követő átmosás után. A 3 perces gyűjtési periódus alatt a PFC szeletekből átlagosan 4.02 ± 0.46 kBq/g (n=19) nyugalmi radioaktivitás volt mérhető. Elektromos ingerlés (S1) hatására a neurotransmitter felszabadulása 10.87 ± 1.24 kBq/g (n=19) volt. A diabéteszes állatok (4. Táblázat) szignifikánsan nagyobb $^3\text{H}]\text{NA}$ felvételt (uptake) és nyugalmi felszabadulást (R1) mutattak de nem volt szignifikáns különbség az ingerlés (S1) során felszabadult NA mennyiségében. A kontroll (nem diabéteszes) gerincvelői preparátumban (5. Táblázat) az

uptake 235 ± 15.2 kBq/g (n=24), nem tért el szignifikánsan a diabéteszes állatoknál talált értéktől 261.4 ± 13.36 kBq/g (n=48). Hasonlóan nem volt szignifikáns eltérés a nyugalmi (R1) és az ingerléskor (S1) felszabadult NA mennyiségében (5. Táblázat).

4. Táblázat $^3\text{H-NA}$ visszavétel (uptake), nyugalmi (R1) és stimulált (S1) felszabadulás (release) PFC szeletekből nem diabéteszes és diabéteszes patkányoknál. Elektromos stimuláció értékei: 2 Hz, 2 ms impulzus hossz, 20 V ingerlés, 90 sec, Σ 180 sokk. Szignifikancia: Welch corrected t-test.

	Nem diabéteszes	Diabéteszes	Szignifikancia
Uptake (kBq/g)	354.90 ± 21.41 n = 19	439 ± 28.23 n = 41	P < 0.05
R ₁ nyugalmi felszabadulás (kBq/g)	4.02 ± 0.46 n = 19	5.38 ± 0.30 n = 41	P < 0.05
S ₁ stimulált felszabadulás (kBq/g)	10.87 ± 1.24 n = 19	13.19 ± 1.04 n = 41	Nem szignifikáns

5. Táblázat $^3\text{H-NA}$ visszavétel (uptake), nyugalmi és stimulált felszabadulás (release) gerincvelő szeletekből nem diabéteszes és diabéteszes patkányoknál. Elektromos stimuláció értékei: 3 Hz, 1 ms impulzus hossz, 40 V ingerlés, 80 sec, Σ 240 sokk. Szignifikancia: Welch corrected t-test.

	Nem diabéteszes	Diabéteszes	Szignifikancia
Uptake (kBq/g)	235.0 ± 15.17 n = 24	261.4 ± 13.36 n = 48	Nem szignifikáns
R ₁ nyugalmi felszabadulás (kBq/g)	3.11 ± 0.18 n = 24	3.55 ± 0.17 n = 24	Nem szignifikáns.
S ₁ stimulált felszabadulás (kBq/g)	5.31 ± 0.46 n = 24	5.00 ± 0.28 n = 24	Nem szignifikáns

A lidokain és artikain hatása a [³H]NA nyugalmi és stimulált felszabadulásra nem diabéteszes és diabéteszes patkányok frontális cortex és gerincvelői preparátumában.

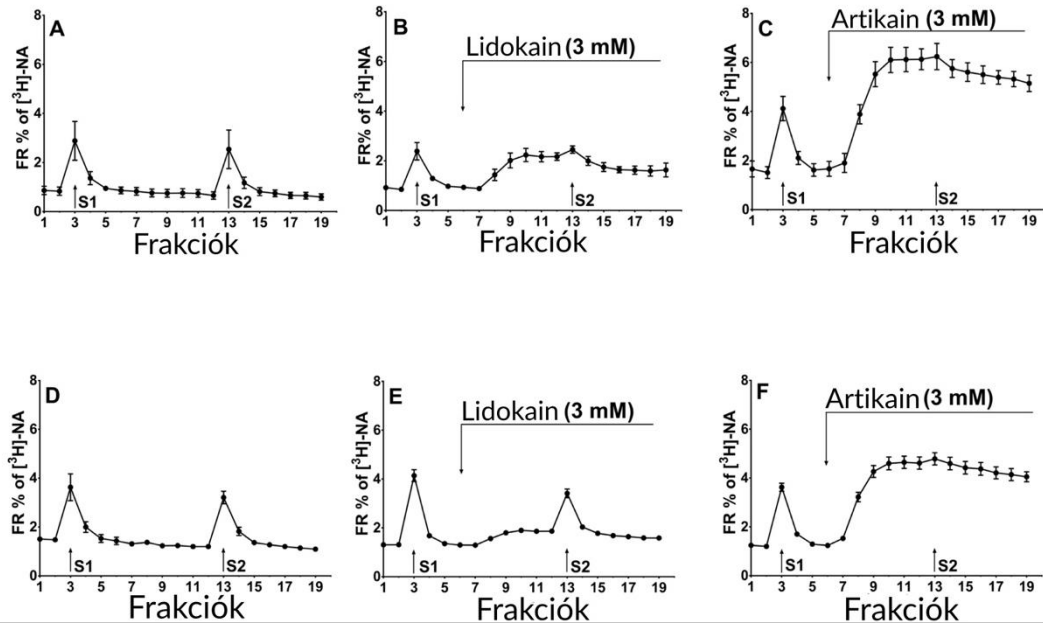
Nem diabéteszes patkány frontális cortex preparátumban a lidokain 3 mM-ban csökkentette a stimulált ³H-NA felszabadulást (FRS₂/FRS₁) és szignifikánsan gátolta azt 10 mM-ban. Az artikain már 3 mM-ban szignifikáns gátlást okozott és 10 mM-ban teljes gátlást mértünk.

(6. Táblázat). A nyugalmi felszabadulás (FRR₂/FRR₁) 3 mM és 10 mM lidokain perfúziónál növekedett (kb. 3 x-ra ill. 5x-re). Az artikain már 0.3 mM koncentrációban emelkedést (kb. 1.6x) okozott, 3 mM és 10 mM koncentrációban szignifikáns (kb. 4x ill. kb.15x) emelkedést detektáltunk (6.Táblázat).

6. Táblázat Artikain és lidokain hatásai a [³H]NA nyugalmi (FRR₂/FRR₁) és stimulált (FRS₂/FRS₁) felszabadulására nem diabéteszes patkányok frontális cortex szeleteiben.

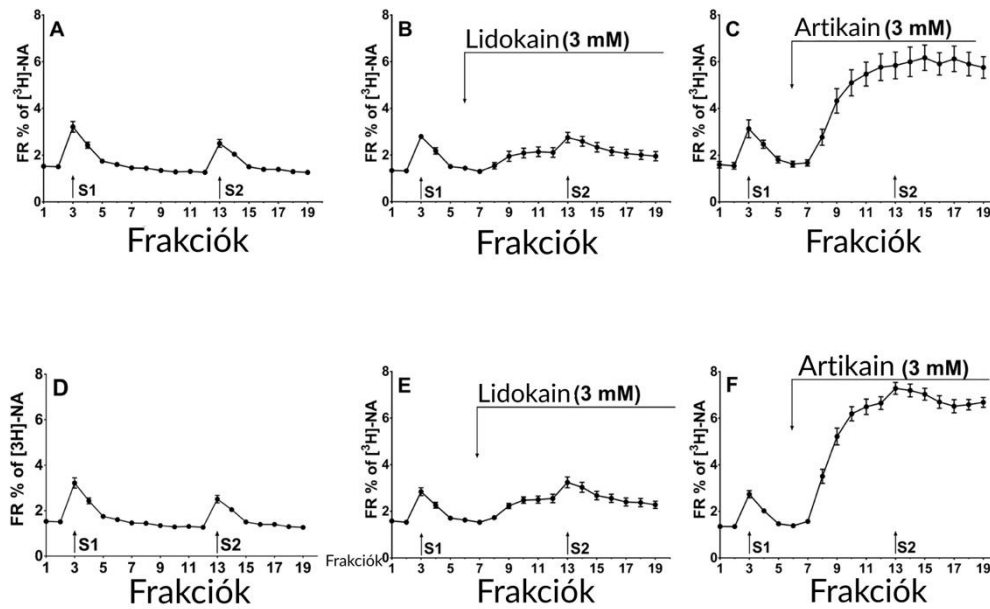
	Koncentráció	FRS ₂ /FRS ₁	Szignifikancia	FRR ₂ /FRR ₁	Szignifikancia
Kontrol		0.84 ± 0.09 (6)		0.87 ± 0.06 (6)	
Artikain	0.3 mM	1.22 ± 0.10 (6)	Nem szignifikáns	1.40 ± 0.08 (6)	Nem szignifikáns
	3 mM	0,02 ± 0,11 (7)	P < 0.01	3.89 ± 0.46 (7)	P < 0.05
	10 mM	Felszabadulás teljesen gátolt	-	13,49 ± 0,77 (4)	P < 0.01
Lidokain	0.3 mM	1.00 ± 0,05 (6)	Nem szignifikáns	0.79 ± 0,02 (6)	Nem szignifikáns
	3 mM	0,41 ± 0,23 (6)	Nem szignifikáns	2,46 ± 0,27 (6)	Nem szignifikáns
	10 mM	0,01 ± 0,01 (6)	P < 0.01	4,62 ± 0,01 (6)	Nem szignifikáns

A nem diabéteszes és diabéteszes patkányok frontális kortexében a 3 mM lidokain és 3 mM artikain nyugalmi felszabadulás növekedést eredményezett,(13. Ábra) a növekedés mértéke nem különbözött a kétféle állatcsoportban.



13. Ábra Lidokain (B és E) és az artikain (C és F) hatásai a $[^3\text{H}]\text{NA}$ frakcionális felszabadulására (FR%) nem diabéteszes (A,B,C) és diabéteszes (D,E,F) patkányokból preparált prefrontális agykéreg szeleteken. Az A és a D ábra a kontroll kísérlet. Ingerlés: 3. frakciónál (S1) és 13. frakciónál (S2), paraméterek: 20 V, 2msec, 2Hz, 90 sec ($\Sigma 180$ sokk). A vegyületek perfúziója a 6. frakciónál történt, kísérletek száma 6.

A gerincvelői szeletekben (14. Ábra) 3 mM lidokain és 3 mM artikain szignifikánsan növelte a nyugalmi felszabadulást, a növekedés hasonló mértékű volt a nem diabéteszes és diabéteszes patkányoknál.



14. Ábra Lidokain (B és E) és az artikain (C és F) hatásai a $[^3\text{H}]\text{NA}$ frakcionális felszabadulására (FR%) nem diabéteszes (A,B,C) és diabéteszes (D,E,F) patkányokból preparált gerincvelői szeleteken. Az A és a D ábra a kontroll kísérlet. Ingerlés: 3. frakciónál (S1) és 13. frakciónál (S2) paraméterek: 40 V, 1msec, 3Hz, 80 sec (Σ 240 sokk). A vegyületek perfuziója a 6. frakciónál történt, kísérletek száma 6.

5.3. Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása

5.3.1. Diabéteszes betegekkel foglalkozó fogászati munkacsoport szervezése

2015. évben a Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján megalakítottuk Prof. Dr. Hermann Péter vezetésével munkacsoportunkat Dr.Ujjpál Márta docens asszony és Dr. Végh Dániel szakorvos jelölt részvételével. Feladatunk a diabéteszes betegek vizsgálata és ellátása.

5.3.2. Továbbképzés

2016-ban a Magyar Fogorvosi Kamara Fogorvosi Tagozatának továbbképzései során 4 magyar városban (Budapest, Miskolc, Győr, Szekszárd) tartottam előadást fogorvosoknak a cukorbetegség és a szájüregi megbetegedések összefüggéseiről, illetve cukorbetegeket érintő vészhelyzetek kezelésének megoldási lehetőségeiről. A képzések során összesen több mint 2000 magyar fogorvos hallgatta meg az előadásomat, amely a magyar aktív fogorvosok hozzávetőlegesen 40%-a. Rengeteg olyan visszajelzést kaptunk, amelyek azt erősítették meg, hogy van relevanciája a témának. Fontos feladat a prevenció mellett a kollégák (HCP) megfelelő szintű tájékoztatása és továbbképzésének biztosítása.

5.3.3. Magyar Diabetes Társasággal való együttműködés

A Magyar Diabetes Társaság a projekt elindulása óta támogatja a kezdeményezésünket hogy mind a fogorvosok, mind a diabetológus szakorvosok nyissanak egymás felé, amelynek az alapjait 2015-ben egy elvi megállapodás keretében megteremtettük Prof. Dr. Kempler Péterrel (Magyar Diabetes Társaság elnöke). A megállapodás keretében a kutatási eredményeinket a 2017-ben és 2018-ban a Magyar Diabetes Társaság éves konferenciáján sikerült bemutatni.

5.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbetegség fogászati ellátása esetén

5.4.1. Interdiszciplináris Fórum

A kerekasztal megbeszélés során - a következő megállapításokat, ajánlásokat tették a Fórum résztvevői:

- 1- A diabétesz modern korunk egyik olyan - az egészségügyi rendszer és a betegek részéről is nagy erőfeszítéseket igénylő – szénhidrátanyagcsere betegsége, amely Magyarországon közvetlenül 750.000 embert érint, és ez a szám az emelkedett vércukorszintű emberekkel együtt körülbelül 1.5 millió fő (20).
- 2- Bizonyos lokalizációkban (emlő, endometrium, vese, hólyag, hasnyálmirigy, kolorektális, szájüreg) gyakoribb vagy kifejezetten gyakoribb a daganatok keletkezése cukorbeteg csoportban.(86, 87, 91, 92, 6)
- 3- A diabétesz és a különböző lokalizációban megjelenő daganatos megbetegedések közötti összefüggést számos nemzetközi tanulmány alátámasztja, a legfontosabb feladata az egészségügyi ellátórendszernek a kezelés mellett a prevenció (93-96, 91, 97, 6, 98).
- 4- A metabolikus állapotok megfelelő beállítása, a helyes táplálkozás és a rossz szokások elhagyása (dohányzás, rendszeres alkoholfogyasztás) mellett a rendszeres orvosi felülvizsgálat és ellenőrzés feltétlenül szükséges.
- 5- A korai megelőzés hatékonyságának javítása érdekében a veszélyeztetett betegcsoport számára a szűrések könnyebb elérhetőségét lehetővé kell tenni, akár prevenció programok, akár a kommunikációs csatornák intenzívebb kihasználásával.
- 6- A betegek számára az orvosi ellenőrzéseken és szűréseken kívül a táplálkozás javítása érdekében táplálkozási tanácsadók (dietetikusok) bevonására is szükség van.

- 7- Metformin terápia csökkentheti a daganatos megbetegedések kialakulását különböző lokalizációkban cukorbeteg páciensek kezelése esetén (99-101).
- 8- A betegek számára bármelyik terápia és megelőző lépés mellett az aktív életmód, a napi mozgás és aktivitás fokozása segíti a metabolikus állapot javulását, ezáltal pedig az inzulinrezisztencia csökkenését.
- 9- A magyar statisztikai adatok szerint sok szájüregi daganatos beteg van a cukorbetegek között, ezért a cukorbetegek számára ajánlottá kell tenni az évenkénti fogorvosi sztomato-onkológiai vizsgálatot, amely a területileg illetékes fogorvosnál illetve az egyetemi és kórházi ellátóhelyeken ingyenes (46, 5, 6).
- 10- Olyan, jelenleg nem ismert egyezményes regiszter létrehozására van szükség, melyben a diabétesz betegek különböző szűrései, ezek eredményei központilag a kezelőorvosok számára elérhetőek, ezek alapján pedig a rizikócsoporthoz eső betegek a megfelelő ellátóhelyekre / szűrésekre/ vizsgálatokra irányíthatóak.

A konszenzusban részt vevő társaságok vezetői, illetve képviselői egyetértettek abban, hogy az interdiszciplináris együttműködés nagymértékben fontos a cukorbeteg ellátása szempontjából, ezért ezen társaságok a jövőben az egymással való szorosabb együttműködést és tapasztalatcserét fő feladatuknak tekintik. Egyetértettek továbbá abban, hogy ezen együttműködés és interdiszciplináris fórum létjogosultsága aktuális, reményüket fejezték ki az iránt, hogy ez a kezdeményezés a jövőben folytatódik, és orvosi továbbképzés keretében a tapasztalatok cseréje biztosított lesz.

5.4.2. Madridi konszenzus

2017-ben az IDF és az EFP (Európai Parodontológusok Társasága) egy szakértőkből álló nemzetközi csapatot hívott össze Madridban, hogy a legfrissebb információk és kutatási eredmények alapján olyan ajánlásokat tegyen a cukorbeteg páciensek fogorvosi kezelésével kapcsolatban, melyet mind a páciens kezelő diabetológus szakorvosok, a szájüregi vizsgálatot ellátó fogorvosok, illetve a vizsgálatokra érkező páciensek is tudnak

követni. Én az IDF delegátusának tagjaként, és egyedüli cukorbetegként vehettem részt a madridi konszenzus elkészítésében, és olyan visszajelzéseket tudtam adni a riport elkészítéséhez, ami mind a páciens, mind a fogorvosi oldalról az irányelvek közé került.

A megállapodást megelőző vizsgálatok klinikai relevanciáját több tényező támasztotta alá. A parodontitisz és a cukorbetegség olyan krónikus, nem fertőző megbetegedések, amelyek hatással vannak egymásra és azok kimenetelére, valamint emeli a kardiovaszkuláris és az általános mortalitást. Az Európai Parodontológusok Társaságának (EFP) illetve a Nemzetközi Diabétesz Társaságnak (IDF) a szakértői delegációja frissítette a 2012-ben felvázolt bizonyítékokat (EFP/AAP - Amerikai Parodontológus Társaság- workshop) (102, 103, 88, 3, 4, 104), és kidolgozta a konszenzus nyilatkozatokat e két fontos betegség kapcsolatáról (102, 104).

A megállapodáshoz szükséges irodalmi adatfeldolgozás során az alábbiakat vizsgáltuk:

- *A cukorbeteg páciensek esetén mennyire könnyen kezelhető a szájüregi megbetegedések egyik leggyakoribb formája, a parodontitis.*

Jelenlegi irodalmi adatok szerint a parodontális terápia, illetve az otthoni megfelelő szájhigiénia effektív. A klinikai parodontológiai paraméterek és a helyi gyulladós folyamatok kimenetelei javultak a konzervatív parodontális terápia hatására is. Az irodalmi adatok hiánya miatt nem lehet megerősíteni a sebészeti és mikrobiológiai terápia hatásosságát, illetve a kevés adat is ellentmondásos.

- *A parodontális terápia – amit a fogorvos vagy parodontológus végez – hatása a metabolikus állapotra és kontrollra a 2-es típusú cukorbetegnél.*

Engelbertson és Kocher (105) által végzett review vizsgálat mellett legalább 7 kontrollált randomizált vizsgálatot (ún. RCT-t) publikáltak több mint 912 páciens bevonásával olyan országokban mint az USA, India és Malájzia (4) . Ezeket a vizsgálatokat 2014-2017 közötti időszakban végezték el, és szignifikáns javulást tapasztaltak a HBA_{1C} szintekben - elhanyagolt diabéteszben - parodontális terápia előtti és utáni értékek között. Ez az érték a meta analízisek szerint 0.27-0.48 % -al volt képes javítani a vércukorszint „három-havi” átlagértékét 3-4 hónapos követéses vizsgálat után, hosszabb távú követéses vizsgálatok

egyelőre nem állnak rendelkezésre. Meg kell jegyezni, hogy a parodontális terápia után a HbA_{1C} értékek javulása (0.27-0.48%) nagyságrendileg megegyezik a 2-es típusú cukorbetegség parodontitisz okozta HbA_{1C} szintjének romlásával (0.29% , 95% CI, 0.20-0.30%)(4). Rövidtávú hatása a parodontális terápiának az, hogy a kezelés okozta metabolikus értékek javulása olyan mértékű is lehet, mint amit egy másodlagos, vércukorszint normalizására használt gyógyszer alkalmazásakor kapunk, így a fogorvosi terápia esetlegesen csökkenteni tudja hosszútávon a diabétesz okozta morbiditást és mortalitást. Jelenleg nincs olyan küszöbértéke a parodontális paramétereknek, melyek egyértelműen összefüggénének a HbA_{1C} szintek változásával.

- *A parodontális kezelés hatása az 1-es típusú cukorbetegéknél a glikémiás érték javításában.*

Az 1-es típusú cukorbetegségre általában az jellemző, hogy a betegek jobb, ápoltabb egészségi állapotban vannak, viszont mivel náluk korai életkorban kerül diagnosztizálásra a betegség, hosszabb távon kell szövődménymentes életet élni megfelelő vércukorszinttel. Ezen betegcsoportban a jelenlegi adatok nem adtak megfelelő kiindulási pontot hogy következtetéseket tudjunk levonni. Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a parodontális terápia hatással lenne a HbA_{1C} szintek javulására 1-es típusú cukorbetegéknél. Ez a kérdés újabb vizsgálatok elvégzéséig nem megválaszolható, szükség lenne több ilyen kutatásra ezzel kapcsolatban.

- *Antibiotikum terápia hatása a glikémiás kontrollban*

Az antibiotikum terápia nem helyettesíti a fogköeltávolítást és gyökérsimítást a HbA_{1C} szint csökkentésében 2-es típusú cukorbetegség esetén. 1-es típusú cukorbetegség esetén ezen adatok ellentmondásosak.

- *Speciális parodontológiai jelek, amik a kezelés után a cukorbetegégek HbA_{1C} értékeivel paralell módon változhatnak*

A parodontális terápia eredményeként csökken a cukorbetegégek HbA_{1C} értéke. Jelenleg nincs olyan egyedi parodontológiai index, amely a HbA_{1C} érték változásával párhuzamosan értékelhető lenne.

5.4.3. Irányelvek

Az Európai Parodontológusok Társaságának és a Nemzetközi Diabétesz Társaságnak az együttműködéséből sikerült egy olyan konszenzus irányelveket kidolgozni, amely mind a belgyógyász/diabetológusoknak, mind a fogorvosoknak, illetve a pácienseknek is segédletet nyújt a szájüregi megbetegedések korai diagnózisában.

5.4.3.1. *Diabéteszre specializált orvosoknak szánt irányelvek*

A cukorbetegségben a parodontitisz kialakulásának magasabb valószínűsége és a parodontitisz metabolikus állapotra kifejtett negatív hatása és ezzel kapcsolatos szövődményei miatt a következő ajánlások születtek:

- Általános diabétesz edukáció keretein belül a cukorbeteg részére biztosítani kell a szájüregi elváltozások okozta veszélyek bemutatását, ismertetését.
- A cukorbetegség bármelyik típusában szenvedő betegnek el kell magyarázni a parodontitisz okozta szövődményeket, illetve ezen állapot kezeletlensége esetén a metabolikus kontrollra kifejtett negatív hatásokat, a kardiovaszkuláris és vesebetegségek előfordulásának valószínűségét. .
- A betegeket tájékoztatni kell a sikeres parodontális terápia pozitív hatásairól, amely a metabolikus értékek javulását és a szövődmények csökkenését jelenti.
- A cukorbeteg páciensek ellátása és „beállítása” során a kezelőorvosnak kérnie kell a páciens fogorvosi ellenőrzését. Ha a diagnózis negatív, akkor a jövőben is meg kell arról bizonyosodni, hogy a páciens folyamatos fogorvosi ellenőrzés és kezelés alatt áll.
- A szájüregi alapvizsgálat része kell hogy legyen az általános vizsgálatnak

- Ezen vizsgálat során szóban is érdeklődni kell a betegről a parodontitisz állapot tüneteinek megjelenéséről:
 - Vérző íny a fogmosás vagy étkezés során
 - Fogvesztés
 - Rossz szájszag
 - Tályog, sipoly, gennyes folyás a szájüregben
- Ha a fenti tünetek közül vannak olyanok amik említést érdemelnek, akkor rövid időn belül meg kell történnie a fogorvosi kontrollnak és kezelésnek
- Minden újonnan diagnosztizált cukorbetegnek fel kell keresnie a fogorvosát ellenőrzés céljából, erre vonatkozó iránymutatást kell kapnia, mely abban az esetben is javasolt, ha semmilyen parodontitiszre utaló jelet nem tapasztalunk/tapasztal a páciensünk.
- A cukorbetegséggel diagnosztizált gyermekek és serdülők esetében szintén az éves fogorvosi ellenőrzés javasolt (itt erre azért van szükség, mert a gyermek és felnőtt diabetológiai ellátás külön történik)
- Foghiányos páciensek esetén biztatni kell a pácienseket a fogorvosi rehabilitáció elkészítésére, mivel ezáltal biztosítható a megfelelő táplálkozás és a táplálék felaprítása
- Cukorbetegség figyelmét felhívni olyan egyéb jelekre, mint például szájszárazság vagy „burning mouth” szindróma.
- Bármilyen szájüregi probléma esetén fontos a fogorvossal való együttműködés, az interdiszciplináris kapcsolat, mely segítségével elkerülhető nem csak a szájüregi szövődmények súlyosbodása, de a hipoglikémia elkerülése, a páciens táplálkozásának (rágás) biztosítása a fogak rendbetétele révén.

5.4.3.2. *Diabéteszes betegeknek szánt irányelvek*

A pácienseknek szóló részt a nemzetközi irányelvek szerinti könnyebben érthető úgynevezett „lay language“ szerint írtuk. Ezáltal a páciensek szakszavak nélküli ajánlásokat és leírásokat tarthatnak a kezükben, melyet megértve tudják saját maguk is értékelni a kialakult helyzetet, illetve a tennivalókat (106-108).

- Miért szükséges az ínyem vizsgálata?
A cukorbetegség diagnózisa után időpontot kell foglalni a fogorvosnál rutin ellenőrzés okán. Erre azért van szükség, mert a cukorbetegek között magasabb arányban fordulnak elő szájüregi elváltozások, például ínygyulladás. Ez az állapot fog elvesztéshez vezethet, és nehezebbé teszi a megfelelő vércukorszint fenntartását. Mielőbbi ellenőrzés segíthet a problémák gyors orvoslásában.
- Milyen jelei lehetnek annak, ha probléma van az ínnyel?
Ilyen esetekben lehetséges és szükséges a szájüreg minél előbbi ellenőrzése fogorvos által:
 - Piros, gyulladt íny
 - Fogmosás utáni vérzés tapasztalása, amit esetleg a mosdókagylóban veszünk észre a köpetben
 - Ízérzékletlenedés
 - Meghosszabbottnak látott fog(ak)
 - Fogvesztés
 - Fogak közötti rések megnövekedése
 - Felhalmozódott fogkő a fogak között
- Lehetséges-e ínygyulladás, ha ezeket a fent említett jeleket nem tapasztaljuk?
Igen, előfordulhat, különösen akkor, ha dohányzunk, ezért általánosságban ajánlott a cukorbetegek részére a fogorvosi ellenőrzés. A fogorvos a kezdeti és apró jeleket is észre tudja venni és kezelést tud kezdeményezni a gyógyulás érdekében.
- Mit tehetünk, hogy elkerüljük a fogágybetegséget?

A fog és fogíny tisztítása szükséges napi két alkalommal otthoni környezetben, mely hossza legalább 2 perc. A fogak közötti területek tisztítása is elengedhetetlen, ennek megtanulásában a fogorvos /dentálhigiénikus fog tudni segíteni.

- Milyen egyéb szájüregi problémákra kell odafigyelnem?

Ilyen lehet például cukorbetegség esetén a sebek hosszabb gyógyulása, szájszárazság és „burning mouth„ szindróma.

5.4.3.3. *Cukorbetegeket kezelő fogorvosoknak szánt irányelvek*

- Cukorbeteg pácienseket tájékoztatni kell, hogy nagyobb esélyük van arra hogy gingivitis vagy parodontitiszes állapot alakulhat ki náluk. Azt is tudniuk kell, hogy fogágybetegség esetén a glikémiás kontroll betartása nehezebb lesz, illetve magasabb esélyük van olyan szövődmények kialakulására mint szem, vese vagy kardiovaszkuláris rendellenességek.
- Ki kell kérdezni a beteget a cukorbetegség fajtájára, a cukorbetegség fennállásának hosszára, esetleges már megjelent szövődményekre, illetve a betegségre szedett gyógyszerekre abban a tudatban, hogy sok cukorbeteg szedhet véralvadásgátlót, vérnyomáscsökkentőt és koleszterincsökkentőt is.
- Meg kell tudnunk a betegtől hogy a cukorbetegség mennyire van karbantartva, milyen volt a reggeli vagy a fogászati kezelés előtti vércukorérték. Az utolsó ismert HBA_{1C} értékre is rá kell kérdezni.
- Szájüregi edukációt kell biztosítani a páciensek részére, amely során az otthoni fogmosási technikát, illetve azokat az eszközöket az ismeretét kell bemutatni, melyek a fogak mellett a fogközök tisztítását is biztosítják.
- Parodontológiai állapotfelmérésnek is meg kell történnie ezen találkozás alkalmával.
- Amennyiben semmilyen parodontális elváltozás nem tapasztalható, ez esetben is fel kell hívunk a figyelmet a rendszeres kontroll vizsgálatra,

mivel a cukorbetegség fokozottan ki vannak téve azon hatásoknak, melyek a szájüregi elváltozások kialakulását segítik.

Ha a parodontitisz diagnosztizálásra kerül, késlekedés nélkül kezelésre van szükség. A cukorbetegség súlyosságától függetlenül nem-sebészi-parodontális terápiát kell biztosítani, ami segíteni fogja a glikémiás kontrollt. Azon páciensek esetén akik elhanyagoltnak tekinthetők vércukorszint tekintetében, a szájsebészeti és implantációs beavatkozások kerülendőek. Jól beállított és kielégítő szájhygiéával rendelkező cukorbetegség esetén a sebészeti terápia sikeressége nem különbözik a metabolikusan nem érintett páciensektől.

Azon cukorbetegségekre kell különösen odafigyelnünk, akik:

- Rosszul beállított vércukorszinttel rendelkeznek, mert a posztoperatív gyulladásokra és egyéb szövődményekre jobban fogékonyak.
- Insulinnal vagy szulfonilureával kezelt cukorbetegség esetén, akiknél figyelembe kell venni a hipoglikémia veszélyét, ezért odafigyelést igényel a kezelések tervezése, időzítése.
- Foghiányos páciensek esetén a protetikai rehabilitáció elengedhetetlen ahhoz, hogy a beteg táplálkozási lehetőségei javulhassanak, és ez által a megfelelő szénhidrátbevitel, egészségesebb táplálkozás és jobb értékek elérése lehetséges legyen.
- Cukorbetegség nagyobb eséllyel vannak kitéve egyéb szájüregi elváltozásoknak, szájszárazságnak, fertőzéseknek (candida albicans), és fogszuvasodásnak.
- Gyermek és felnőttkorú cukorbetegség esetén kiemelten fontos a rendszeres fogorvosi ellenőrzés során az íny és támasztószövetek állapotának az ellenőrzése.
- Azon páciensek, akik a rendelőben cukorbetegsége utaló jeleket mutatnak, további referálásra belgyógyászati vagy diabetológiai kivizsgálásra utalandók.

- Ezen betegek kiszűrését segítheti az a speciálisan kidolgozott kérdőív, melyet a Finn Diabétesz Társaság adott ki (7. Táblázat). Ennek kitöltése a várakozási időben az anamnézissel egyidőben megtörténhet, és segítheti a munkánkat és a sikeres kezelést támogathatja.
- Kiegészítő segédlet lehet egy másik, az Amerikai Diabétesz Társaság ajánlása (8. Táblázat).

7. Táblázat – BMI-adatokon alapuló előzetes diabétesz szűrési dokumentum (FINDRISK táblázat)(109)

Finn Diabétesz Társaság

2-es típusú diabétesz kockázatértékelő formula		
1. Életkor		
0 pont	45 év alatt	
2 pont	45-54 év között	
3 pont	55-64 év között	
4 pont	64 év fölött	
2. Body-mass index		
(see reverse of form)		
0 pont	Alacsonyabb, mint 25 kg/m ²	
1 pont	25-30 kg/m ²	
3 pont	Magasabb, mint 30 kg/m ²	
3. Csípő térfogat a bordák alatt mérve		
	Férfiak	Nők
0 pont	Kevesebb, mint 94 cm	Kevesebb, mint 80 cm
3 pont	94-102 cm	80-88 cm
4 pont	Több, mint 102 cm	Több, mint 88 cm
4. Napi 30 percnyi fizikai aktivitást végez-e Ön munkában vagy/és a szabadidejében (beleértve a normális napi aktivitást)?		
0 pont	Igen	
2 pont	Nem	
5. Milyen gyakran fogyaszt zöldségeket, gyümölcsöket?		
0 pont	Minden nap	
1 pont	Nem minden nap	
6. Szed (ett)-e magas vérnyomásra rendszeresen gyógyszert?		
0 pont	Nem	
2 pont	Igen	

7. Volt-e, mértek-e Önnek valaha magas vércukorszintet (orvosi vizsgálat, betegség során, terhesség alatt)?

0 pont **Nem**
5 pont **Igen**

Közeli rokonságban van-e diagnosztizált cukorbeteg (1-es típusú vagy 2-es típusú cukorbetegség)?

0 pont **Nem**
3 pont **Igen: nagyszülők, nagynéni, nagybácsi vagy első unokatestvér (de nem szülők, testvérek vagy gyerekek)**
5 pont **Igen: szülők, testvér, gyerekek**

Teljes kockázati eredmény:

Kevesebb, mint 7 - **Alacsony:** 100 esetben 1-szer alakul ki cukorbetegség

7-11
cukorbetegség - **Enyhén emelkedett:** 25 esetben 1-szer alakul ki

12-14 - **Közepes:** 6 esetben 1-szer alakul ki cukorbetegség

15-20 - **Magas:** 3 esetben 1-szer alakul ki cukorbetegség

20-nál magasabb - **Nagyon magas:** 2 esetben 1 szer alakul ki cukorbetegség

Finn Diabetes Társaság

Mit tud azért tenni, hogy a 2-es típusú cukorbetegség esélye csökkenjen?

Az életkor és a genetikai tényezők ellen nem lehet mit tenni. Másrésztől viszont vannak olyan tulajdonságok - mint a túlsúly, a hasi elhízás, rendszertelen életmód, étkezési szokások és dohányzás – amik ellen tenni kell. Életmódváltással teljes mértékben megelőzhető a 2-es típusú cukorbetegség, illetőleg eltolható a kialakulása egy későbbi időpontra.

Ha diabétesz már megjelent a családban, nagyon vigyázni kell a súlygyarapodásodra. A hasi térfogat megnövekedése megemeli, a fizikai aktivitás ellenben csökkenti a diabétesz kialakulásának esélyét. A diétára szintén nagy

hangsúlyt kell fektetni: gondoskodni kell róla, hogy rostban gazdag gabonatermékeket és zöldségeket napi rendszerességgel fogyasszon. Telített zsírok helyett preferáljuk a telítetlen, növényi zsírokat.

A 2-es típusú cukorbetegség korai stádiumai ritkán okoznak tüneteket. Ha 12-14 pontot ér el a Kockázati Teszten, akkor oda kell figyelni a fizikai aktivitására és az étkezésre, különösen a testsúlyra, hogy legyen lehetőség a cukorbetegség megelőzésére. Szükség esetén tanácskozni kell egy dietetikussal vagy a kezelőorvosával további iránymutatásért és tanácsért.

Ha 15 pontnál többet gyűjtöttél a Kockázati Teszten, akkor szükséges a vércukorszint ellenőrzése (éhgyomri és étkezés utáni is) hogy kiderüljön, tünetek hiányában ugyan de kialakult-e a cukorbetegség.

Body Mass Index

A Body Mass Index-et annak a kiderítésére használjuk, hogy a célszemélynek normál súlya van vagy nem. Az index a testsúly (kg) és a testmagasság (m) négyzetének aránya. Például ha a testmagasságod 165 cm és a súlyod 70 kg, akkor a body-mass indexed $70/(1.65 \times 1.65)$, = 25.7.

Ha a body-mass index 25-30 között van, fogyásra van szükség, de legalábbis semmiképp ne induljon meg felfelé ez az érték. Ha a body mass index 30 feletti, az elhízás káros hatásai elkezdenek megjelenni, és elengedhetetlen lesz a fogyás.

Body Mass Index Chart

Magasság (cm)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35																					
200	13	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35																				
198	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35																					
196	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35																					
194	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35																					
192	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																					
190	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																					
188	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																					
186	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																					
184	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37																					
182	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37																					
180	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37																					
178	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38																					
176	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38																					
174	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39																					
172	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39																					
170	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39																					
168	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40																					
166	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40																					
164	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41																					
162	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41																					
160	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42																					
158	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42																					
156	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43																					
154	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43																					
152	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44																					
Súly (kg)	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110	112	114	116	118	120	122	124	126	128	130	132	134	136

8. Táblázat: Amerikai Diabétesz Társaság Kritériumrendszere és ajánlása a szűrésre (110)

Tünetmentes felnőttek szűrésének alapelvei diabéteszre és prediabéteszre

1. A vizsgálatba a túlsúlyos vagy elhízott felnőttek ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ or $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ Ázsiai amerikaiak) kerülhetnek bevonásra akik a következő paraméterek egyikével vagy többikével rendelkeznek:

- $HbA_{1c} \geq 5.7\%$ (39mmol/mol), IGT, IFG a korábbi vizsgálatok során
- Elsődleges rokonság egy cukorbeteggel
- Afroamerikai, Latin, Indián, Ázsiai, Csendes-óceáni származás
- GDM-el diagnosztizált nő
- Kardiovaszkuláris betegség

- Magas vérnyomás ($\geq 140/90$ mmHg vagy gyógyszeres kezelés magas vérnyomásra)
- HDL koleszterol szint < 35 mg/dL) és/vagy a triglicerid szint > 250 mg/dL (2.82 mmol/L)
- Policisztás ovárium szindrómás nő
- Fizikai inaktivitás
- Az inzulinrezisztenciával kapcsolatos egyéb klinikai állapotok (pl: súlyos elhízás)

2. Minden páciens esetén 45 éves életkor betöltése
3. Ha a szűrés ezután negatív, 3 évente megismételni, illetve egyes részvizsgálatok (pl.: prediabéteszre) gyakrabban, évente való megismétlése

6. Megbeszélés

6.1. Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok a szájüregi daganatok és a diabétesz összefüggéseinek vizsgálatára

Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatunk igazolja, hogy 14 év után csaknem duplájára emelkedett a 2-es típusú diabéteszesek aránya a szájüregi rákos betegek körében, az emelkedett vércukorszinttel rendelkező betegeké pedig több mint kétszeresére nőtt. Ez azt jelenti hogy a daganatos betegek majdnem felénél szénhidrát anyagcserezavar áll fenn. Figyelemre méltó az a változás, ami a daganatos betegek nemek szerinti arányában következett be. A szájüregi daganatos betegekre mindig a férfiak túlsúlya volt jellemző, előző vizsgálatunkban is 435 férfi és 175 nő szerepelt. Általános tendencia a nők morbiditási mutatóinak növekedése, sőt, a második vizsgálati anyagunkban ez az arány már kiegyenlítődni látszik (440 férfi, 394 nő).

Az átlagéletkor is változott az első tanulmányhoz viszonyítva, a rosszindulatú szájüregi elváltozásokkal kezelt páciensek körében 56 évről 64 évre, míg a daganatos diabéteszes csoportban 60 évről 65 évre nőtt. Ennek oka valószínűleg a nők magasabb részvételi aránya. Nők esetében a szájüregi malignus daganatok megjelenése általában a menopusát követő évtizedekben jellemző, amikor az ösztrogén védő mechanizmusa már nem érvényesül, sokan túlsúlyosak és gyakori az inzulinrezisztencia. A diabéteszes betegek körében az újabb vizsgálatunkban a leggyakoribb az ajak és nyelvcarcinomák, a korábbi vizsgálatunkban az ajak és gingivatumorok. A cukorbetegéknél, főleg elégtelenül kezelt esetekben csökken a nyálszekréciós ráta, gyakori a cheilitis, glossitis és fokozódik a parodontális megbetegedések kialakulásának kockázata. Ezek a kronikus gyulladással, atrophias kórképek prekurzorai a malignus elváltozásoknak. A nem diabéteszes szájüregi daganatosoknak a leggyakoribb tumorlokalizáció újabb vizsgálatunkban a gingiva és a szájfenék, a korábbi tanulmányban a szájfenék és a nyelv. A szájüregi rákok legfőbb rizikófaktorai a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás. Ezek az excesszív tényezők elsősorban a szájfenéken és a nyelven fejtik ki a károsító hatásukat. A nyálban oldott carcinogén égéstermékek a szájfenék és a nyelv által képzett patkóban gyűlnek össze, ahol tömény alkoholok fogyasztása hatására megnő a nyálkahártya permeabilitása, megkönnyítve a rákkeltő anyagok átjutását az epitheliális barrieren.

Újabb vizsgálatunkban a szájfénék daganatok mellett a gingiva tumorai jelentek meg nagy gyakorisággal. Ennek oka ugyancsak a nők megnövekedett arányszámával magyarázható. A gingiva hormonreceptorai révén érzékeny a nemi hormonok egyensúlyának változásaira (lásd terhességi gingivitis, epulisok). Feltehetően a menopausát követő hormonális változások okozzák a gingivatumorok nagyobb arányú megjelenését is.

A szájúregi daganatos megbetegedések miatt a cukorbeteg- azon belül is az elhanyagolt 2-es típusú cukorbeteg – kiemelt rizikócsoporthoz tartoznak. Ezen betegek számára fogorvosi szempontból rendkívül fontos az ellenőrzés, amely során lehetősége van a fogorvosnak a szájúregi vizsgálattal minden olyan elváltozást diagnosztizálni, mely vagy azonnali, vagy szakellátóhelyen további vizsgálatokat igényel. Ezen életminőséget befolyásoló, vagy életmentő kezelésekkel betegeinknek esélyt tudunk adni a gyógyulásra.

6.2. Lokális anesztetikumok hatásának vizsgálata a noradrenalin felszabadulására kísérletes diabéteszben, patkány kísérletekben.

A fogorvosi ellátásban és a spinális és epidurális érzéstelenítés során az idegsejtek viszonylag magas helyi anesztetikum koncentrációknak vannak kitéve, amelyek közvetlenül diffundálnak a szövetbe (111, 85, 112) és terápiás hatásuk mellett káros hatásokat is okozhatnak. Az epidurális érzéstelenítésnél és a fogászati kezeléseknél 1,5-2% lidokaint (55,2-69,25 mM) vagy 1-4% artikain (31,41-124,67 mM) használnak (113, 114). Kísérleteinkben összehasonlítottuk az artikain és lidokain hatását: a nem-diabéteszes és streptozotocin által indukált diabéteszes patkányok frontális kortex és gerincvelői szeleteiből mért nyugalmi és axonális stimuláció által kiváltott [³H] NA felszabadulásra.

Kísérleteink során nem volt kimutatható különbség a nem diabéteszes és diabéteszes patkányokból preparált szeletekből mért axonális stimuláció által kiváltott NA felszabadulásban. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az idegi vezetés nem romlott. A NA visszavétele és nyugalmi felszabadulása azonban magasabb volt a diabéteszes patkányokból készített prefrontális kéreg szeletekben, de a gerincvelőből nyert szövetekben nem találtunk különbséget.

A helyi érzéstelenítők gátló hatása az axonális aktivitás során idegvégződésekből felszabaduló transzmitter felszabadulásra vagy a nyugalmi felszabadulás megnövelése (definíció szerint, amikor nincs axonális tüzelés) Na^+ -csatorna vagy K^+ csatorna függő folyamatot jelez. Az ingerlés okozta release gátlása a fájdalomvezetés blokkolását és idegsibbadást okoz, a nyugalmi felszabadulás növelése mellékhatásokat okozhat. Meg kell említeni, hogy a helyi anesztetikumokat alkalmazó klinikai vizsgálatokban megfigyelték a szenzoros blokk hosszabb időtartamát cukorbetegesen (115). Az eredmények összhangban vannak a patkányokban megfigyelt eredményekkel (116, 84). Amikor az artikain terápia hatékonyságát (114) összehasonlították más lokális anesztetikumok (lidokain, prilokain és kloroprocain) terápia hatékonyságával, a vizsgálatok nem bizonyítottak semmiféle anesztéziai klinikai előnyt.

Az artikainnal és a lidokainnal 0.3-3 mM (0.01-0.1 %) koncentrációban végzett kísérleteink eredményei szerint a stimuláció által kiváltott NA felszabadulás koncentráció függő módon csökkent, a nyugalmi felszabadulás kb. 2-6-szorosára emelkedett az alkalmazott koncentrációtól függően. Ez jelzi az anesztetikumok gátló hatását a Na^+ és K^+ csatornákon. A klinikai gyakorlatban az általunk használt koncentrációk könnyen elérhetőek, ezzel gátolva mind a Na^+ , mind a K^+ csatornákat. A K^+ -csatornák gátlása a káros hatások kialakulásában szerepet játszik, nagy mennyiségű transzmitter szabadul fel az extracelluláris térben - köztük NA és glutamát - ahol a metabolitok (DOPAL és DOPEGAL) (117) és önmagában a glutamát is neurotoxikusak lehetnek. Az artikain tiofényűrüje miatt magas lipid oldékonyságú (114), ami egyes betegek számára potenciális kockázatot jelenthet. Neurotoxikus sérülésekről számoltak be helyi érzéstelenítés után, emberben még a fogorvoslásban alkalmazott 4%-os artikain oldat használatakor is neuroszenzoros zavarok jelentkezhetnek (118). Állatkísérletekben a 2%-os artikain kisebb neurotoxicitást mutatott mint a 4%-os (119). Az artikain azonban más helyi érzéstelenítőkhöz képest elhanyagolható kardiotoxikus hatással rendelkezik (120). Az alfa 2-adrenoceptor agonisták (pl. klonidin) intratekális – az agyat és a gerincvelőt körülvevő, agy-gerincevelői folyadékkal teli térbe beadása a gyógyszernek - és epidurális beadását széles körben használják a gerincvelő fájdalomcsillapításhoz (121). Az anesztetikumok – lidokain, bupivakain (122, 85) és artikain (123) – NA felszabadulást növelő hatásai szerepet játszhatnak fájdalomcsillapító hatásukban. A helyi érzéstelenítő

epidurális infúziója csak a posztoperatív fájdalomcsillapításra alkalmazható. Kimutatták, hogy a spinális érzéstelenítésben a térd artroszkópiánál használt artikain (124, 125) nagymértékű, több mint 2 mM koncentrációt eredményez lumbo-szagrális cerebrospinális folyadékban (60 ml). Kísérleteinkben az artikain az idegvezetés teljes blokkját eredményezi (elektromos stimuláció hatására gátolta az NA felszabadulást), de az extraneuronális térben magas NA koncentrációt okoz, ezért azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a lokális anesztetikumok (lidokain, artikain) fájdalomcsillapító hatásában szerepet játszik a felszabaduló NA okozta alfa 2-adrenoreceptorok stimulációja.

Érdeklődésünk fókuszában a Magyarországon két leggyakrabban alkalmazott hatóanyag – lidokain és artikain – hatásainak összehasonlítása volt speciális modellkísérletünkben. A két vegyület hasonló hatást mutatott, de az artikain már kisebb dózisban is növelte a NA nyugalmi felszabadulását. Klinikailag az artikain hatásosabb fájdalomcsillapító, mint a lidokain, de kísérleteink szerint magasabb a toxicitása. Vizsgálatok kimutatták, hogy azon neuropátiás cukorbeteg esetén, akik szájsebészeti vagy fogorvosi beavatkozás miatt hosszabb vagy rövidebb ideig tartó lokális anesztéziában részesülnek, nagyobb az esély a neurotoxicitásra ezért kívánatos az artikain megfelelő dózisának beállítása.

6.3. Diabéteszre specifikus fogorvosi munkacsoport felállítása

A munkacsoport a Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján végez tudományos és klinikai tevékenységet, emellett Kari Kutatási támogatással 2 db mobil fogászati széket szerzett be, és külsős helyszíneken (Diabétesz Világnap 2018, Országos Gyermekdiabétesz Nap 2019, SE RKEB szám: 204/2018) ingyenes fogászati szűréseket biztosít cukorbeteg gyermekeknek és felnőtteknek egyaránt.

6.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbeteg fogászati ellátása esetén.

A projekt legnagyobb sikere az, hogy a nemzetközi konszenzus találkozáson és párhuzamos publikációban való részvétellel fel tudtuk hívni a figyelmet a téma fontosságára, valamint az együttműködések elősegítésére. Ezen ajánlások kiindulópontot tudnak adni népegészségügyi protokollok kialakítására világszerte.

7. Következtetések

1. A szájüregi daganatok és a cukorbetegség között szignifikáns epidemiológiai összefüggést találtunk.
2. A szájüregi carcinomás betegek között szignifikánsan több a 2. típusú cukorbeteg, mint a tumormentes kontroll csoportban.
3. A cukorbetegéknél a leggyakoribb szájüregi malignoma az ajak és a nyelvtumor, míg a nem diabeteseseknél a gingiva és a nyelv carcinoma.
4. Nincs szignifikáns különbség a nem diabéteszes és diabéteszes patkányokból preparált szeletekből mért axonális stimuláció által kiváltott NA felszabadulásban. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az idegi vezetés nem romlott.
5. Az ingerléskor felszabadult NA gátlása és a nyugalmi felszabadulás növelése a vizsgált vegyületek Na^+ és vagy K^+ csatornára kifejtett hatását jelzi. Az ingerlés okozta felszabadulás gátlása a fájdalomvezetés blokkolását, a nyugalmi felszabadulás növelése a mellékhatásokat okozhatja. Az artikain és lidokain teljesen blokkolta az ingerelt felszabadulást. Azonos dózisban az artikain nagyobb nyugalmi felszabadulás növekedést okozott mint a lidokain.
6. Nem találtunk szignifikáns különbséget a nyugalmi felszabadulásban a nem diabéteszes és diabéteszes patkányok PFC, illetve gerincvelői szeleteiben sem a lidokain, sem az artikain esetében.
7. A NA nyugalmi felszabadulása nagymértékben megnő az artikain hatására, a neurotoxikus metabolitok miatt a fájdalom csillapításra alkalmazott dózis nagyságának meghatározása körültekintést igényel.
8. A diabéteszes betegek fogorvosi ellátására nemzetközi kezelési protokollt dolgoztunk ki. A publikáció iránymutatást nyújt a diabetológusoknak, a fogorvosoknak és a betegeknek.
9. Diabéteszes fogászati munkacsoport alakult meg a Semmelweis Egyetem Fogpótlástani Klinikáján, elősegítve a interdiszciplináris feladatok klinikai megvalósulását.

8. Összefoglalás

Az általunk vizsgált adatok szerint az elmúlt 15 év során csaknem duplájára emelkedett a 2-es típusú diabéteszesek aránya a szájüregi rákos betegek körében, az emelkedett vércukorszinttel rendelkező betegeké pedig több mint a kétszeresére nőtt. Ez azt jelenti hogy az általunk vizsgált betegek csaknem fele szénhidrátanyagcsere zavarában szenved. Az új vizsgálataink során a szájfenék daganatok mellett a gingiva tumorai jelentek meg nagy gyakorisággal. Rohamosan emelkedett az utóbbi 15 évben a szájüregi daganatos betegek között az IFG és a DM incidenciája, ezért kiemelten fontos a rendszeres szájüregi ellenőrzés, az 50 év feletti cukorbetegnek különösen a dohányzó betegek rendszeres szűrése. A fogorvosi ellátás során leggyakrabban alkalmazott lokális anesztetikumok (lidokain és artikain) hatásait vizsgáltuk a nyugalmi és a stimuláció hatására történő [³H]NA felszabadulásra a diabéteszes és nem diabéteszes patkányból preparált szöveteken. Az artikain és a lidokain koncentrációfüggő módon gátolta a stimuláció által kiváltott [³H]NA felszabadulást és növelte a nyugalmi [³H]NA felszabadulást. Ezen adatok azt mutatják, hogy ezek az érzéstelenítők gátolják a Na⁺ és K⁺ csatornákat. Az axonális stimulációra felszabaduló NA mérései szerint a nem diabéteszes és diabéteszes patkányok preparátumában a klinikailag fontos idegvezetésben nem volt szignifikáns különbség. A NA felvétele és nyugalmi felszabadulása szignifikánsan magasabb volt a diabéteszes patkányok prefrontális cortex szeleteiben, de a gerincvelőben nem volt különbség. A nem diabéteszes és diabéteszes patkányok összehasonlításában nem találtunk szignifikáns különbséget a nyugalmi NA felszabadulásban sem a lidokain sem az artikain hatására. Az artikain [³H]NA nyugalmi felszabadulását növelő hatása nagyobb volt mint a lidokainé. A nagy mennyiségű toxikus metabolitok valamint a jó lipidoldékonyságú tiofényűrűje miatt az artikain jelentősebb neurotoxikus hatást fejthet ki ezért a neuropátiás cukorbetegknél potenciális kockázatot jelenthet. Nemzetközi szinten a EFP és az IDF cukorbetegséggel kapcsolatos fogorvosi ellátás fontosságát hangsúlyozandó irányelveket fogalmazott meg a diabetológusok, a fogorvosok és a páciensek számára. A szájüregi gyulladások, a parodontitisz és egyéb szájüregi megbetegedések, a metabolikus állapotok kölcsönösen hatással vannak egymásra. Az interdiszciplináris együttműködés mind a hazai, mind a nemzetközi gyakorlatban fontos.

9. Summary

According to our data, over the past 15 years, the incidence of type 2 diabetes has increased and almost doubled among oral cancer patients, and patients with elevated blood glucose level have more than doubled. This means that almost half of the patients we have studied suffer from metabolic disorders. In our new studies, tumors of the gingiva appeared at high frequencies besides the mouth tumors. The incidence of IFG and DM has been rising over the past 15 years among oral cancer patients, therefore the regular dental checkups are necessary for 50 years older patients with diabetes especially for smokers. The effects of the most commonly used local anesthetics (lidocaine and articaine) during dental care were investigated and compared for the release of [³H]NA on the resting and stimulation-induced release on prefrontal cortex and spinal cord slices prepared from diabetic and non-diabetic rats. Articaine and lidocaine inhibited the stimulation-induced [³H]NA release in a concentration-dependent manner and increased the resting [³H]NA release. Our data indicate that these anesthetics inhibit the Na⁺ and K⁺ channels. There was no significant difference in clinically important nerve conduction between non-diabetic and diabetic rats, as measured by the release of NA in response to axonal stimulation. The uptake and resting release of NA was significantly higher in prefrontal cortex slices prepared from diabetic rats, but there was no difference in the spinal cord. In comparison of non diabetic and diabetic rats, there was no significant difference in resting NA release evoked by lidocaine or articaine. The effect of articaine on the augmentation of NA resting release was more effective than that of lidocaine. Articaine may have neurotoxic effect due to the huge amount of toxic NA metabolites and its thiophene ring with high lipid-solubility, therefore it may present a potential risk for some diabetic patients with neuropathy.

International guidelines to emphasize the importance of dental care related to diabetes have been formulated for diabetologists, dentists and patients by EFP and IDF. Oral inflammation, periodontitis and other oral diseases and the metabolic conditions affect each other. The interdisciplinary collaboration is important in both domestic and international practice.

10. Irodalomjegyzék

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. (2017) IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, 128: 40-50.
3. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. (2018) Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*, 45: 138-149.
4. Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFPAAPw. (2013) Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84: S164-169.
5. Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z. (2004) Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care*, 27: 770-774.
6. Vegh D, Banyai D, Hermann P, Nemeth Z, Ujpal M. (2017) Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study. *Anticancer Res*, 37: 1853-1857.
7. Végh D, Bányai D, Ujpal M. (2015) [Change in the incidence of diabetes mellitus in oral cancer patients based on a long-term comparative study]. *Fogorv Sz*, 108: 9-12.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
9. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, Novelli G, Trovati M, Cerutti F, Pagano G, Piedmont Study Group for Diabetes E. (2005) Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*, 28: 2613-2619.
10. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. (2000) Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 17: 478-480.

11. Holman N, Young B, Gadsby R. (2015) Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med*, 32: 1119-1120.
12. Harzallah F, Ncibi N, Alberti H, Ben Brahim A, Smadhi H, Kanoun F, Slimane H. (2006) Clinical and metabolic characteristics of newly diagnosed diabetes patients: Experience of a university hospital in Tunis. *Diabetes & Metabolism*, 32: 632-635.
13. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. (2010) Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2: 61-63.
14. Forouhi NG, Wareham NJ. (2014) The EPIC-InterAct Study: A Study of the Interplay between Genetic and Lifestyle Behavioral Factors on the Risk of Type 2 Diabetes in European Populations. *Curr Nutr Rep*, 3: 355-363.
15. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. (2014) Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 383: 1999-2007.
16. Mozaffarian D. (2016) Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*, 133: 187-225.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2012) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55: 1577-1596.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2015) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38: 140-149.
19. Herath H, Herath R, Wickremasinghe R. (2017) Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women—A community based retrospective cohort study. *PLoS One*, 12.
20. Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Toth Z, Rokszin G, Wittmann I. (2016) [Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001-2014. *Aims*

and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund]. *Orv Hetil*, 157: 1259-1265.

21. Kempler P PZ, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Zs, Rokszin Gy, Jermendy Gy. (2016) A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az országos egészségbiztosítási pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica*, 24: 177-188.

22. Végh D, Bányai D, Hermann P, Németh Z, Ujjpál M. (2017) Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study. *Anticancer Res*, 37: 1853-1857.

23. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. (2006) Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*, 368: 1651-1659.

24. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. (2010) Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375: 2215-2222.

25.

26. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY, Meta-Analysis for Eye Disease Study G. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35: 556-564.

27. King P, Peacock I, Donnelly R. (1999) The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 48: 643-648.

28. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL, Sr., Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK, American

Diabetes A, American Association of Clinical E. (2008) Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*, 31: 1679-1685.

29. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. (2005) The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 366: 1719-1724.

30. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, Holt PJ. (2011) Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*, 28: 1144-1153.

31. Law A, McCoy M, Lynen R, Curkendall SM, Gatwood J, Juneau PL, Landsman-Blumberg P. (2015) The prevalence of complications and healthcare costs during pregnancy. *J Med Econ*, 18: 533-541.

32. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. (2012) Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12: 23.

33. Bharateesh J, Ahmed M, Kokila G. (2012) Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. *Int J Prev Med*, 3: 806-809.

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

35. Kadir T, Pisiriciler R, Akyuz S, Yarat A, Emekli N, Ipbuker A. (2002) Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiologic and systemic factors. *J Oral Rehabil*, 29: 452-457.

36. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Golland RS, Lamster IB. (2007) Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol*, 34: 294-298.

37. Mozaffari HR, Sharifi R, Sadeghi M. (2016) Prevalence of Oral Lichen Planus in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis Study. *Acta Inform Med*, 24: 390-393.

38. Papapanou PN. (1996) Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*, 1: 1-36.
39. Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. (2013) Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol*, 40 Suppl 14: S135-152.
40. Holm NC, Belstrom D, Ostergaard JA, Schou S, Holmstrup P, Grauballe MB. (2016) Identification of Individuals With Undiagnosed Diabetes and Pre-Diabetes in a Danish Cohort Attending Dental Treatment. *J Periodontol*, 87: 395-402.
41. Huang DL, Chan KC, Young BA. (2013) Poor oral health and quality of life in older U.S. adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 61: 1782-1788.
42. Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. (2015) Science transfer: oral health and general health - the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 42: 1071-1073.
43. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. (2008) The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*, 139 Suppl: 19S-24S.
44. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK. (2013) Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci*, 345: 271-273.
45. Ship JA. (2003) Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc*, 134 Spec No: 4S-10S.
46. Suba Z, Barabas J, Szabo G, Takacs D, Ujpal M. (2005) Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care*, 28: 228.
47. Ujpal M, Barabas J, Kovalszky I, Szabo G, Nemeth Z, Gabris K, Suba Z. (2007) A preliminary comparative study of the prognostic implications of type 2 diabetes mellitus for patients with primary gingival carcinoma treated with surgery and radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 65: 452-456.
48. Vegh D, Banyai D, Ujpal M. (2015) [Change in the incidence of diabetes mellitus in oral cancer patients based on a long-term comparative study]. *Fogorv Sz*, 108: 9-12.
49. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. (2010) Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract*, 89: 320-326.

50. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. (2000) Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89: 570-576.
51. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, Severi F. (1996) Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9 Suppl 1: 101-111.
52. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Gladowski PA, Bramson JB, Blum JJ. (2014) Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *Am J Prev Med*, 47: 166-174.
- 53.
54. Kelekar U, Naavaal S. (2018) Hours Lost to Planned and Unplanned Dental Visits Among US Adults. *Prev Chronic Dis*, 15: E04.
55. Davies AN. (2000) A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med*, 14: 197-203.
56. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. (2010) Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 27: 1280-1283.
57. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dorfer C, Eaton KA, Figuero E, Frencken JE, Graziani F, Higham SM, Kocher T, Maltz M, Ortiz-Vigon A, Schmoeckel J, Sculean A, Tenuta LM, van der Veen MH, Machiulskiene V. (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. *J Clin Periodontol*, 44 Suppl 18: S85-S93.
58. Meyle J, Chapple I. (2015) Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 69: 7-17.
59. Al-Harathi LS, Cullinan MP, Leichter JW, Thomson WM. (2013) The impact of periodontitis on oral health-related quality of life: a review of the evidence from observational studies. *Aust Dent J*, 58: 274-277; quiz 384.

60. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. (2016) Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol*, 43: 333-344.
61. Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO, Borrell LN, Borgnakke WS, Dye B, Genco RJ. (2016) Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*, 87: 1174-1185.
62. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*, 93: 1045-1053.
63. White DA, Tsakos G, Pitts NB, Fuller E, Douglas GV, Murray JJ, Steele JG. (2012) Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *Br Dent J*, 213: 567-572.
64. Garcia RI, Krall EA, Vokonas PS. (1998) Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol*, 3: 339-349.
65. Linden GJ, Linden K, Yarnell J, Evans A, Kee F, Patterson CC. (2012) All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*, 39: 940-946.
66. Soder B, Jin LJ, Klinge B, Soder PO. (2007) Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population. *J Periodontal Res*, 42: 361-366.
67. Soikkonen K, Wolf J, Salo T, Tilvis R. (2000) Radiographic periodontal attachment loss as an indicator of death risk in the elderly. *J Clin Periodontol*, 27: 87-92.
68. Allen EM, Matthews JB, DJ OH, Griffiths HR, Chapple IL. (2011) Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 38: 894-901.
69. Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. (2008) Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*, 31: 1373-1379.
70. Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. (2012) Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res*, 91: 161-166.

71. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. (2004) The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*, 83: 485-490.
72. Dobrossy L. (2002) Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol*, 3: 374-381.
73. Neville BW, Day TA. (2002) Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*, 52: 195-215.
74. Goutzanis L, Vairaktaris E, Yapijakis C, Kavantzas N, Nkenke E, Derka S, Vassiliou S, Acil Y, Kessler P, Stavrianeas N, Perrea D, Donta I, Skandalakis P, Patsouris E. (2007) Diabetes may increase risk for oral cancer through the insulin receptor substrate-1 and focal adhesion kinase pathway. *Oral Oncol*, 43: 165-173.
75. Ranc K, Jorgensen ME, Friis S, Carstensen B. (2014) Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia*, 57: 927-934.
76. Baynes JW, Thorpe SR. (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48: 1-9.
77. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. (1997) Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 664-668.
78. Chen HH, Chen IH, Liao CT, Wei FC, Lee LY, Huang SF. (2011) Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study. *Clin Otolaryngol*, 36: 147-153.
79. Lorenzi M. (1992) Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev*, 8: 85-103.
80. Ren JG, Man QW, Zhang W, Li C, Xiong XP, Zhu JY, Wang WM, Sun ZJ, Jia J, Zhang WF, Zhao YF, Chen G, Liu B. (2016) Elevated Level of Circulating Platelet-derived Microparticles in Oral Cancer. *J Dent Res*, 95: 87-93.
81. Brennan PA, Mackenzie N, Quintero M. (2005) Hypoxia-inducible factor 1alpha in oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 34: 385-389.
82. Boros LG, Cascante M, Lee WN. (2002) Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discov Today*, 7: 364-372.

83. Kunkel M, Reichert TE, Benz P, Lehr HA, Jeong JH, Wieand S, Bartenstein P, Wagner W, Whiteside TL. (2003) Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, 97: 1015-1024.
84. Kroin JS, Buvanendran A, Tuman KJ, Kerns JM. (2012) Safety of local anesthetics administered intrathecally in diabetic rats. *Pain Med*, 13: 802-807.
85. Sircuta C, Lazar A, Azamfirei L, Baranyi M, Vizi ES, Borbely Z. (2016) Correlation between the increased release of catecholamines evoked by local anesthetics and their analgesic and adverse effects: Role of K(+) channel inhibition. *Brain Res Bull*, 124: 21-26.
86. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. (2014) Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*, 21: 2453-2462.
87. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52: 1766-1777.
88. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. (2018) Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*, 137: 231-241.
89. de Novellis V, Luongo L, Guida F, Cristino L, Palazzo E, Russo R, Marabese I, D'Agostino G, Calignano A, Rossi F, Di Marzo V, Maione S. (2012) Effects of intraventricular periaqueductal grey palmitoylethanolamide on thermoceptive threshold and rostral ventromedial medulla cell activity. *Eur J Pharmacol*, 676: 41-50.
90. Starowicz P, Schwab H, Goraus J, Zajdel P, Forster F, Rak JR, Green MA, Vobornik I, Reinert F. (2013) A flat band at the chemical potential of a Fe_{1.03}Te_{0.94}S_{0.06} superconductor observed by angle-resolved photoemission spectroscopy. *J Phys Condens Matter*, 25: 195701.
91. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Harrell RM, Gagel RF, Lebovitz HE, McGill JB, Hennekens CH.

- (2013) Diabetes and cancer--an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*, 19: 675-693.
92. Smith U, Gale EA. (2009) Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*, 52: 1699-1708.
93. Faulds MH, Dahlman-Wright K. (2012) Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol*, 24: 58-61.
94. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. (2016) CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2016 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice*, 22: 84-113.
95. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*, 60: 207-221.
96. Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. (2015) Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol*, 51: 332-340.
97. Pandey A, Forte V, Abdallah M, Alickaj A, Mahmud S, Asad S, McFarlane SI. (2011) Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva Endocrinol*, 36: 187-209.
98. Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. (2010) Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*, 17: 2175-2183.
99. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, Zhou P, Tan H. (2017) Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*, 96: e6888.
100. Meng F, Song L, Wang W. (2017) Metformin Improves Overall Survival of Colorectal Cancer Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*, 2017: 5063239.

101. Valent F. (2015) Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study. *J Diabetes Complications*, 29: 1056-1061.
102. Chapple IL, Genco R, working group 2 of the joint EFPAAPw. (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84: S106-112.
103. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. (2018) A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*, 45: 167-187.
104. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFPAAPw. (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84 Suppl 4S: S24-S29.
105. Engebretson S, Kocher T. (2013) Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 40 Suppl 14: S153-163.
106. Chen J, Druhl E, Polepalli Ramesh B, Houston TK, Brandt CA, Zulman DM, Vimalananda VG, Malkani S, Yu H. (2018) A Natural Language Processing System That Links Medical Terms in Electronic Health Record Notes to Lay Definitions: System Development Using Physician Reviews. *J Med Internet Res*, 20: e26.
107. Linte CA. (2009) Communicating your research in lay language. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 28: 5-7.
108. Topac V, Stoicu-Tivadar V. (2013) Patient empowerment by increasing the understanding of medical language for lay users. *Methods Inf Med*, 52: 454-462.
109. Lindstrom J, Tuomilehto J. (2003) The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26: 725-731.
110. American Diabetes A. (2017) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40: S11-S24.
111. Scholz A. (2002) Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth*, 89: 52-61.
112. Wolff M, Schnobel-Eehalt R, Muhling J, Weigand MA, Olschewski A. (2014) Mechanisms of lidocaine's action on subtypes of spinal dorsal horn neurons subject to the

diverse roles of Na(+) and K(+) channels in action potential generation. *Anesth Analg*, 119: 463-470.

113. Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M. (2008) Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J Am Dent Assoc*, 139: 1228-1235.

114. Snoeck M. (2012) Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth*, 5: 23-33.

115. Echevarria M, Hachero A, Martinez A, Ramallo E, Garcia-Bernal D, Ramos M, Fernandez A. (2008) Spinal anaesthesia with 0.5% isobaric bupivacaine in patients with diabetes mellitus: the influence of CSF composition on sensory and motor block. *Eur J Anaesthesiol*, 25: 1014-1019.

116. Kalichman MW, Calcutt NA. (1992) Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozotocin-diabetic rats. *Anesthesiology*, 77: 941-947.

117. Burke WJ, Li SW, Chung HD, Ruggiero DA, Kristal BS, Johnson EM, Lampe P, Kumar VB, Franko M, Williams EA, Zahm DS. (2004) Neurotoxicity of MAO metabolites of catecholamine neurotransmitters: role in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, 25: 101-115.

118. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. (2010) Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc*, 141: 836-844.

119. Hillerup S, Bakke M, Larsen JO, Thomsen CE, Gerds TA. (2011) Concentration-dependent neurotoxicity of articaine: an electrophysiological and stereological study of the rat sciatic nerve. *Anesth Analg*, 112: 1330-1338.

120. Szabo A, Szentandrassy N, Birinyi P, Horvath B, Szabo G, Banyasz T, Marton I, Nanasi PP, Magyar J. (2007) Effects of articaine on action potential characteristics and the underlying ion currents in canine ventricular myocytes. *Br J Anaesth*, 99: 726-733.

121. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. (1993) Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 79: 1163-1169; discussion 1127A.

122. Borbely Z, Csomo BK, Kittel A, Gerber G, Varga G, Vizi ES. (2017) Effect of rat spinal cord injury (hemisection) on the ex vivo uptake and release of [(3)H]noradrenaline from a slice preparation. *Brain Res Bull*, 131: 150-155.
123. Vegh D, Somogyi A, Banyai D, Lakatos M, Balogh M, Al-Khrasani M, Furst S, Vizi ES, Hermann P. (2017) Effects of articaine on [(3)H]noradrenaline release from cortical and spinal cord slices prepared from normal and streptozotocin-induced diabetic rats and compared to lidocaine. *Brain Res Bull*, 135: 157-162.
124. Bachmann M, Kallio H, Kairaluoma P, Rosenberg PH, Pere P. (2012) Safety of articaine in spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 29: 404.
125. Hendriks MP, de Weert CJ, Snoeck MM, Hu HP, Pluim MA, Gielen MJ. (2009) Plain articaine or prilocaine for spinal anaesthesia in day-case knee arthroscopy: a double-blind randomized trial. *Br J Anaesth*, 102: 259-263.

11. Saját publikációk jegyzéke

- **Végh D**, Bányai D, Ujpál M: a diabetes mellitus előfordulási gyakoriságának változása malignus szájüregi daganatos betegek körében hosszútávú összehasonlító vizsgálat alapján; Fogorv Szle (2015) 108 : 9-12

-**Végh D**, Bányai D, Hermann P, Németh Z, Ujpál M: Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study ANTICANCER RESEARCH (2017) 37 (4): 1853-1857. **Impakt faktor: 1,937**

- **Végh D**, Somogyi A, Banyai D, Lakatos M, Balogh M, Al-Khrasani M, Furst S, Vizi ES, Hermann P: Effects of articaine on [3H]noradrenaline release from cortical and spinal cord slices prepared from normal and streptozotocin-induced diabetic rats and compared to lidocaine.

Brain Research Bulletin (2017) 135: 157-162. **Impakt faktor: 3.44**

- Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, **Vegh D**: Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. Diabetes Res Clin Pract. (2018) 137: 231-241. **Impakt faktor : 2.548**

- Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, **Vegh D**: Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. J Clin Periodontol. (2018) 45(2):138-49. **Impakt faktor: 4.046**

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm **Dr. Ujpál Márta** Docens Asszonynak a segítségét, nélküle nem tudtam volna elindulni és eligazodni a tudomány szövevényes ösvényén, türelmet és időt nem spórolva támogatott engem.

Külön köszönöm **Professzor Dr. Hermann Péter** Rektorhelyettes Úr feltétel nélküli segítségét, aki mindvégig támogatott, és lehetőséget adott egy olyan területen vizsgálódnom és kutatnom, amely számos új lehetőséget, együttműködést nyújthat számunkra.

Professzor Vizi E Szilveszter Akadémikus Úrnak köszönöm, hogy lehetőséget adott a kísérletes munka elvégzésére laboratóriumában, köszönöm iránymutatását, melyet nagy tisztelettel fogadtam. Köszönettel tartozom **Dr. Zsilla Gabriellának**, aki a kísérleteim gyakorlati kivitelezésében és PhD dolgozatom elkészítésében segített. Köszönöm Dr. Lakatos Marcellnak hasznos segítségét. Köszönöm **Bagó Gábornénak, Őszi Juditnak** és **Windisch Katalinnak** a precíz asszisztensi munkát. Köszönöm **Dr. Al-Khrasani Mahmoud** Docens Úrnak, hogy az állatkísérleteim során biztosította a diabéteszes állatokat.

Köszönöm minden Tanáromnak, Mentoromnak és kollegámnak a segítségét, aki a kutatásom során közvetve vagy közvetlenül segített, ösztönzött és hitet adott.

Megköszönöm a **MTA KOKI** és a **Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar** minden munkatársának, valamint a **Magyar Diabetes Társaságnak** a támogatását, a **Nemzetközi Diabétesz Társaságnak** és az **Európai Parodontológusok Társaságának** a publikációban való részvételnek a lehetőségét.

Őszinte és hálás köszönettel tartozom Szüleimnek, Feleségemnek, és Testvéremnek türelmükért és végsőkig kitartó támogatásukért.