

A cukorbeteg páciensek fogászati ellátásának sajátosságai

Doktori értekezés
magyar tézis

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. Dőri 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

1. Bevezetés

A diabétesz világszerte több mint 300 millió, míg Magyarországon 750.000 embert érint a Nemzetközi Diabétesz Társaság (IDF) és a Magyar Diabetes Társaság (MDT) legutóbbi statisztikai adatok szerint. Ezen adatok szerint hazánkban minden 10. páciens, aki fogorvosi rendelőbe lép, cukorbeteg, vagy a cukorbetegség “előszobájának” tekinthető prediabétesz állapotában van, emelkedett az éhgyomri vércukorszintje. A diabéteszes betegek 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 nem diabéteszesekhez képest. 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. A rendszeres diabétesz kezeléskor a szájüregi szűrésnek alapvető fontosságúnak kell lennie. 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 támogassuk a páciensek életminőségének javítását.

2. Diabétesz típusai

1-es típusú cukorbetegség

Az 1-es típusú cukorbetegség egy autoimmun megbetegedés, melynek során a szervezet immunrendszere megtámadja az inzulintermelő béta-sejteket a hasnyálmirigyben, amely ezután csak kismértékben vagy egyáltalán nem tud inzulint termelni, így relatív vagy abszolút inzulinhiányos állapot alakul ki.

2-es típusú cukorbetegség

A 2-es típusú cukorbetegség a leggyakoribb fajtája a cukorbetegségnek, a cukorbeteg emberek 90%-a tartozik ide. A 2-es típusú diabéteszben a hiperglikémiát az inzulintermelés zavara, illetve inzulinrezisztencia okozza, mely során a inzulin nem tudja a megfelelő hatását kifejteni. Ebben az állapotban csökken a sejtek inzulin iránti érzékenysége, inzulinrezisztencia alakul ki, az inzulin ineffektív és emiatt az

inzulintermelés fokozódik. A megnövekedett inzulin szint kezdetben kompenzálni képes a magasabb vércukorszintet, de az idő előrehaladásával az inzulinrezisztens állapot súlyosbodik.

Terhességi cukorbetegség

A terhességi vagy más néven gesztációs diabétesz (GDM) várandósság alatt jelentkező metabolikus anyagcsere-zavar.

2.1. 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. Az elhanyagolt diabétesz során a leggyakrabban kialakult szövődmények:

1. Kardiovaszkuláris megbetegedések
2. Diabéteszes szemkárosodás
3. Nefropátia – vesekárosodás
4. Neuropátia és diabéteszes láb
5. Várandósság alatti cukorbetegség okozta szövődmények
6. Szájüregi elváltozások

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

Vizsgáltuk, hogy milyen gyakorisággal fordul elő diabetes mellitus (DM) és emelkedett éhomi vércukorérték (IFG) a szájüregi rákos betegek között, emelkedett-e a korábbi adatokhoz viszonyítva, az elmúlt 15 évben a DM és IFG prevalenciája a hazai lakosság körében. 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 – a munkacsoport által 1998 január 1. és 2002. Június 30. között – vizsgált adatokkal hasonlítottuk össze.

3.1.1. Módszerek:

Retrospektív 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 rákkal. 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 csoportban az első időszak esetén 574 páciens (351 férfi, 223 nő) volt, átlagéletkoruk 51 év (range = 32-79). A második időszak alatt a kontroll csoport 534 páciensből állt (351 férfi, 223 nő), átlagéletkoruk 53 év (range= 30-94) volt.

3.1.2. Eredmények:

1. 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%

2. 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 tumormentes kontroll csoportban ez az érték 20.8%. A szájüregi daganatos csoportban a metabolikus problémával küzdők aránya szignifikánsan magasabb ($P < 0.05$) volt mint a kontroll csoportban. 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 kontroll csoportban a DM aránya 5.6%-ról 10.3%-ra, míg az IFG aránya 5.5%-ról 10.5 %-ra emelkedett ($P < 0.05$, 1. 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 ($P < 0.05$, 1. Táblázat).. A leggyakoribb daganat lokalizáció a nem diabéteszes tumoros csoportban a ginigivarák (30.2%) és a sublingvális karcinómák (22.1%). A leggyakoribb daganattípus a cukorbeteg csoportban az ajak és nyelv tumorai (34.7% és 21.4%) (2. Táblázat).

3.1.3. *Megbeszélés*

A malignus tumorok és a DM súlyos közegészségügyi problémát jelentenek nem csak hazánkban, de világszerte is. Magyarország előkelő helyen szerepel a rosszindulatú daganatos halálozás és a szájüregi rákos megbetegedések mortalitását tekintve. Mivel a cukorbetegség egy kiemelt rizikót jelent a daganatos megbetegedéseket – beleértve a szájüregi daganatokat is – tekintve, ezért a rendszeres fogorvosi szűrővizsgálatok fontosságát a diabétesz ellátásának irányelvei között fokozottan hangsúlyozni kell.

Kutatásunkkal fel kívánjuk hívni a figyelmet a szénhidrát anyagcserebetegségei között egyre emelkedő daganatos megbetegedések tényére, a sztomatoonkológiai szűrések és az interdiszciplináris csapatmunka fontosságára a diabétesz és a szájüregi daganatok tekintetében.

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

Kísérleteink során összehasonlítottuk a fogászati érzéstelenítésben gyakran használt lidokain és artikain hatását a nyugalmi és elektromosan stimulált noradrenalin (NA) felszabadulásra kontrol és streptozocin által kiváltott diabeteszes patkányok frontális kortex és gerincvelő szeletein.

3.2.1. Módszerek

Streptozocin (STZ) kezelés

Hím Wistar patkányokat intraperitonálisan (i.p.) kezeltük 60 mg/kg (2.5 ml/kg) desztillált vízben feloldott streptozocinnal. A kontrol csoportot azonos mennyiségű desztillált vízzel injektáltuk. A patkányokat cukorbetegnek tekintettük, amikor a vércukorszint magasabb volt 14 mmol/l értéknél.

Szövet preparálás

Az STZ kezelés után 9 héttel az állatokat dekapitáltuk, 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 [³NA] 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 sebeséggel 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 a 3. és 13. frakciónál. Az ingerlési paraméterek: frontális kortex: 20V, 2 Hz, 2msec, 90 sec, a gerincvelő: 40 V, 3 Hz, 1 msec 80 sec. Az anesztetikumokat a második ingerlés előtt a 6. frakciónál perccel vezettük be a kamrába. A folyamatos

perfúzió során 3 perces frakciókat gyűjtöttünk és radioaktivitását folyadékszintillációs módszerrel határoztuk meg (Packard TR 1900). A kísérlet végén a szövet radioaktivitását megmértük. A felszabadult tríciummal jelzett NA mennyiségét frakció release (FR %) értékben fejeztük ki, azaz a frakció radioaktivitását a frakció gyűjtésének időpontjában számított szöveti radioaktivitás százalékában fejeztük ki.

3.2.2. *Eredmények*

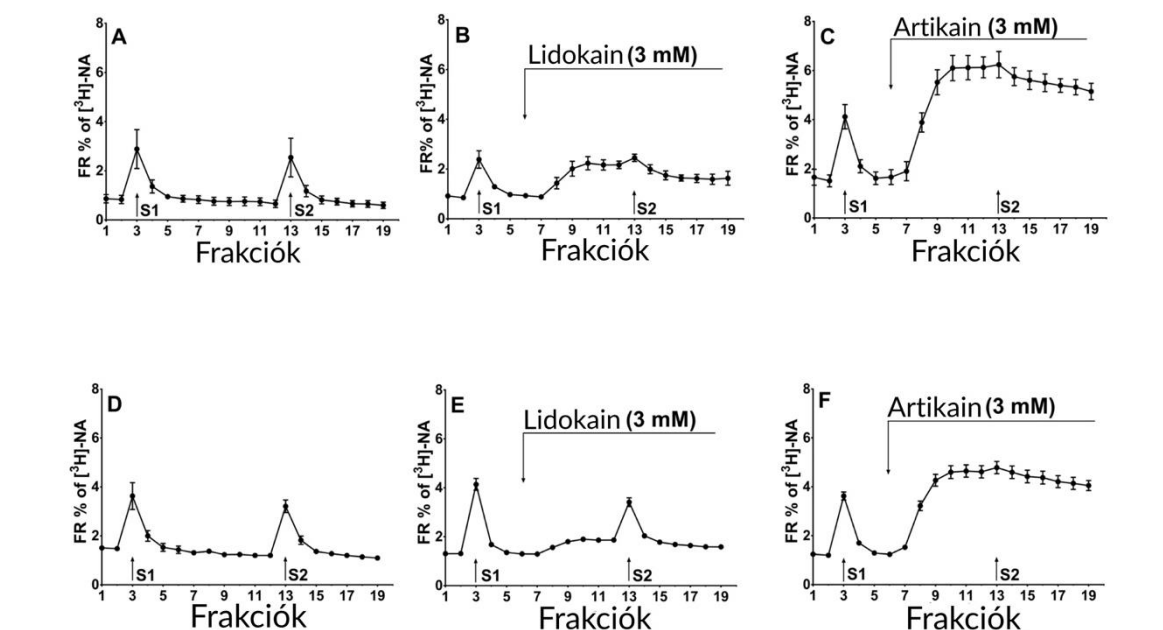
[³H]NA visszavétel (uptake) és felszabadulás (release) nem diabéteszes és diabéteszes patkányok prefrontális cortex (PFC) és gerincvelő szeleteikben.

A PFC szeletekben a diabéteszes állatok szignifikánsan nagyobb ³H-NA felvételt és nyugalmi felszabadulást mutattak a nem diabéteszes kontrollhoz hasonlítva de nem volt szignifikáns különbség az axonális ingerlés során felszabadult NA mennyiségében. Nem volt szignifikáns eltérés a felvételben, a nyugalmi és az ingerléskor felszabadult NA mennyiségében a gerincvelőben a nem diabéteszes és diabéteszes állatok összehasonlításakor.

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

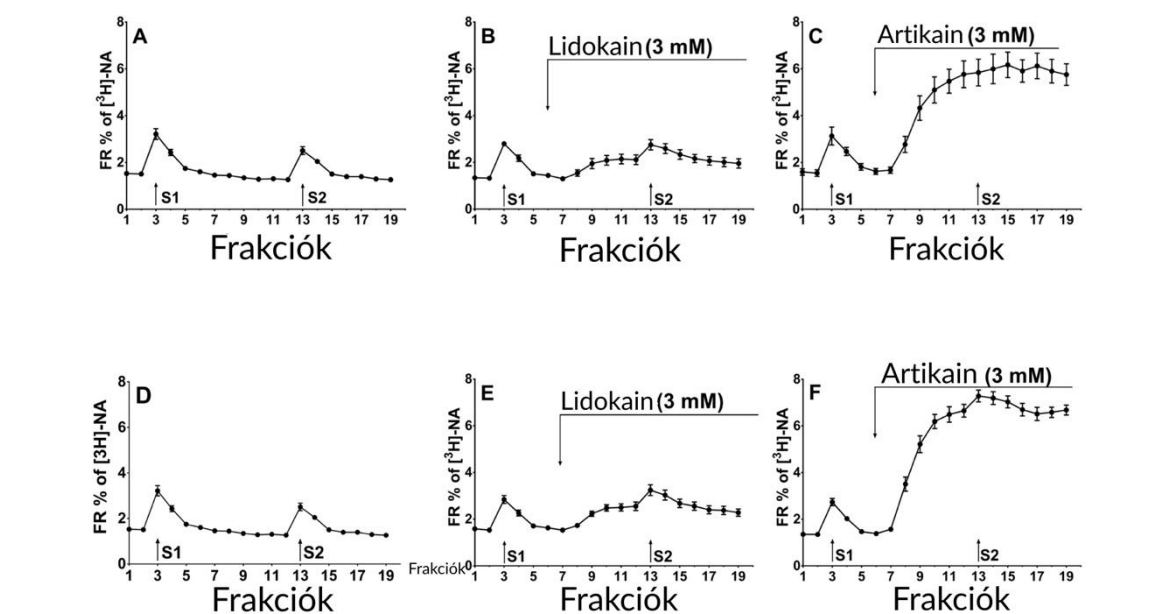
Nem diabéteszes patkány frontális cortex preparátumban a lidokain 3 mM-ban csökkentette a stimulált ³H-NA felszabadulást és szignifikánsan gátolta azt 10 mM-ban. Az artikain már 3 mM-ban szignifikáns gátlást okozott és 10 mM-ban teljes gátlást mértünk. A nyugalmi felszabadulás a nem diabéteszes állatokban a 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) emelkedés mutatkozott.

A nem diabéteszes és diabéteszes patkányok frontális cortexében (1. Ábra) a 3 mM lidokain és a 3 mM artikain nyugalmi felszabadulás növekedést eredményezett, a növekedés nem különbözött szignifánsan a kétféle állatcsoportban.



1. 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. A szeleteket kétszer ingereltük (S1 és S2) ingerlési paraméterek: 20 V, 2msec, 2Hz, 90 sec (Σ 180 sokk). A vegyületek perfúziója a 6. frakciónál történt, kísérletek száma 6.

A gerincvelői szeletekben (2. Ábra) 3 mM lidokain és 3 mM artikain szignifikánsan növelte a nyugalmi felszabadulást, a növekedés hasonló mértékű volt a nem diabéteszes és diabéteszes patkányoknál



2. Ábra A 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 D ábra a kontroll kísérlet. A szeleteket kétszer ingereltük (S1 és S2) ingerlési paraméterek: 40 V, 1msec, 3Hz, 80 sec (Σ 240 sokk). A vegyületek perfúziója a 6. frakciónál történt, kísérletek száma 6.

3.2.3. Megbeszélés

A fogorvosi ellátásban és a spinális és epidurális érzéstelenítés során az idegsejtek viszonylag magas helyi anesztetikum koncentrációknak vannak kitéve, amelyek közvetlenül diffundálnak a szövetbe 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.

Kísérleteink során nem volt kimutatható különbség a nem diabéteszes és diabéteszes patkányokból preparált PFC és gerincvelői 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 PFC szeletekben, de a gerincvelőből nyert szövetekben nem. A helyi érzéstelenítőként használt lidokain és artikain gátló hatása az axonális aktivitás során idegvégződésekből felszabaduló NA felszabadulásra és a nyugalmi felszabadulás megnövelése, Na^+ -csatorna és K^+ csatorna függő folyamatot jelez. Az ingerlés okozta release gátlása a fájdalomvezetés blokkolását és az idegsibbadást eredményezi, a nyugalmi felszabadulás növelése mellékhatásokat okozhat. Azonos koncentrációnál az artikain nyugalmi NA felszabadulást növelő hatása nagyobb volt mint a lidokainé.

Az artikain terápiás hatékonyságában a vizsgálatok nem bizonyítottak anesztéziai klinikai előnyt más lokális anesztetikumokkal (lidokain, prilokain és kloroprocain) történő összehasonlításban. A klinikai gyakorlatban az általunk használt koncentrációk könnyen elérhetőek, ezzel gátolva mind a Na^+ , mind a K^+ csatornákat. A neurotoxikus hatásokban a

K^+ csatornák gátlása meghatározó, nagy mennyiségű transzmitter (NA, glutamát) szabadul fel az extracelluláris térben, ahol a NA metabolitok (DOPAL és DOPEGAL) és önmagában a glutamát is idegkárosodást okozhat. Az artocain tiofengyűrűje miatt magas lipid oldékonyságú ami egyes betegek számára potenciális kockázatot jelenthet, a fogorvoslásban alkalmazott 4%-os artikain oldat használatakor is neuroszenzoros zavarok jelentkezhetnek. Az artocain azonban más helyi érzéstelenítőkhez képest elhanyagolható kardiotoxikus hatással rendelkezik. 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 szükséges az artikain megfelelő nagyságú dózisának használata.

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.

3.3.1. Továbbképzés

2016-os évben a Magyar Fogorvosi Kamara Fogorvosi Tagozatának továbbképzései során négy magyar városban (Budapest, Miskolc, Győr, Szekszárd) tartottam előadást fogorvosoknak a cukorbetegség és a szájüregi megbetegedések összefüggéseiről, illetve cukorbetegeket érintő vészhelyzetek kezelésének megoldási lehetőségeiről.

3.3.2. Magyar Diabetes Társaság

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. A megállapodás keretében a kutatási eredményeinket a 2017-ben és 2018-ban a Magyar Diabetes Társaság éves konferenciáján mutattuk be.

3.4. Interdiszciplináris protokoll kidolgozása a cukorbeteg fogászati ellátása esetén

2017-ben az Aesculap Akadémián került megrendezésre, "Összefüggések a diabetes mellitus és a daganatos betegségek előfordulása között" címmel, a MOTESZ Interdiszciplináris fóruma. Az alábbi szakmai, orvosi 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.

3.4.1. Megállapítások, ajánlások

- 1- A diabétesz modern korunk egyik olyan szénhidrátanyagcsere betegsége, amely Magyarországon közvetlenül 750.000 embert érint, és ez a szám az emelkedett vércukorszintű emberekkel együtt körülbelül 1.5 millió .
- 2- Bizonyos lokalizációkban (emlő, endometrium, vese, hólyag, hasnyálmirigy, szájüreg) gyakoribb a daganatok keletkezése a diabeteses betegcsoportban.
- 3- A diabétesz és a különböző lokalizációban megjelenő daganatos megbetegedések közötti összefüggést számos nemzetközi tanulmány alátámasztja, a legfontosabb

feladata az egészségügyi ellátórendszernek a megfelelő kezelés és a prevenció támogatása.

- 4- A helyes táplálkozás és a rossz szokások elhagyása (dohányzás, rendszeres alkoholfogyasztás) mellett a rendszeres orvosi ellátás és ellenőrzés szükséges.
- 5- A korai megelőzés hatékonyságának javítása érdekében a veszélyeztetett betegcsoport számára a szűrések könnyebb elérhetőségét lehetővé kell tenni, prevenció programok, vagy a jobb kommunikáció segítségével.
- 6- A betegek számára az orvosi ellenőrzéseken és szűréseken kívül az táplálkozás javítása érdekében táplálkozási tanácsadók (dietetikusok) bevonására is szükség van.
- 7- Metformin terápia csökkentheti a daganatos megbetegedések kialakulását cukorbeteg páciensek esetén
- 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 diabéteszes szájüregi daganatos betegek nagy száma miatt szükséges a cukorbeteg évenkénti fogorvosi vizsgálata, amely a területileg illetékes fogorvosnál illetve az egyetemi és kórházi fogászaton ingyenes
- 10- Olyan, jelenleg nem ismert egyezményes regiszter létrehozása, melyben a diabétesz betegek szűrései, eredményei központi regisztrálhatóak, a kezelőorvosok számára elérhetőek, ezek alapján pedig a betegek a speciális ellátóhelyekre vizsgálatokra irányíthatóak.

3.4.2. Madridi konszenzus

2017-ben az IDF és az EFP (Európai Parodontológusok Társasága) egy szakértőkből álló kétnapos munkaértekezletet szervezett Madridban, ahol a diabétesz és a parodontitisz összefüggéseit prezentálták. Én az IDF delegáltjaként és egyedüli cukorbetegként vehettem részt a konszenzus eseményen, melyen tudományos megegyezés született a parodontitisz és diabétesz kapcsolatáról.

4. 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 szénhidrátanyagcserezavarban szenved (IFG+DM). 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 cukorbeteg, különösen a dohányzó betegek rendszeres szűrése .

Kísérleti adataink szerint a fogorvosi ellátás során leggyakrabban alkalmazott lokális anesztetikumok (artikain, lidokain) a diabéteszes és nem diabéteszes patkányból preparált prefrontal cortex és gerincvelői szöveteken gátolta a stimuláció által kiváltott NA felszabadulást, és növelte a nyugalmi NA felszabadulását. Ezek az adatok azt mutatják, hogy ezen érzéstelenítők gátolják a Na^+ és K^+ csatornákat. A nem diabéteszes és diabéteszes patkányok összehasonlításában nem találtunk szignifikáns különbséget a NA megnövekedett nyugalmi felszabadulásban a lidokain vagy artikain hatására. Az artikain azonban azonos koncentrációban a nem diabéteszes és diabéteszes patkányok preparátumaiban nagyobb mértékű nyugalmi felszabadulást okozott mint a lidokain. A nagy mennyiségű toxikus NA metabolitok valamint a jó lipidoldékonyságú tiofén gyűrűje miatt az artikain jelentősebb neurotoxikus hatást fejthet ki. A neuropátiás cukorbetegknél az alkalmazott artikain dózis nagyságának meghatározása megfontolást igényel.

Nemzetközi szinten az EFP és az IDF a cukorbetegséggel kapcsolatos fogorvosi ellátás fontosságát hangsúlyozandó irányelveket fogalmazott meg a diabetológusok, fogorvosok és a cukorbetegek számára. A szájüregi gyulladások, a parodontitisz és egyéb szájüregi megbetegedések, és a metabolikus állapotok kölcsönösen hatással vannak egymásra. Az interdiszciplináris együttműködés mind a hazai, mind a nemzetközi gyakorlatban fontos, feladata a korai megelőzés és az ismeretek megosztása.

4. Publikációk

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

Végh D, Bányai D, Hermann P, Németh Z, Ujpál M (2017). Type-2 Diabetes Mellitus and Oral Tumors in Hungary: A Long-term Comparative Epidemiological Study ANTICANCER RESEARCH 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 (2017). 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 135: 157-162 **Impakt faktor: 3.44**

Sanz M, Cieriello 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. Diabetes Res Clin Pract. 137: 231-241 **Impakt faktor : 2.548**

Sanz M, Cieriello 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(2):138-49 **Impakt faktor: 4.046**

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 kollégámnak 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 végsőkéig kitartó támogatásukért.