

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2745.

BÁNYAI DOROTTYA

Fogorvostudományi kutatások
című program

Programvezető: Dr. Varga Gábor, egyetemi tanár
Témavezetők: Dr. Hermann Péter, egyetemi tanár és
Dr. Rózsa Noémi Katinka, egyetemi docens

Cukorbeteg páciensek fogászati szűrővizsgálata és ellátása

Doktori értekezés

Dr. Bányai Dorottya

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Rózsa Noémi Katinka, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Hermann Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Huszár Tamás, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kis János Tibor, Ph.D., klinikai főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerber Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Tagok: Dr. Rakonczai Zoltán, Ph.D., professor emeritus

Dr. Joób-Fancsaly Árpád, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

I. Rövidítések jegyzéke.....	3
II. Bevezetés.....	5
<i>II.1. Epidemiológia</i>	<i>5</i>
<i>II.2. Diabétesz etiológiája.....</i>	<i>6</i>
<i>II.3. Diabétesz gyermekkorban</i>	<i>9</i>
<i>II.4. 1-es típusú diabétesz kialakulása</i>	<i>11</i>
<i>II.5. 1-es típusú diabétesz terápiája.....</i>	<i>13</i>
II.5.1. Pen terápia.....	14
II.5.2. Pumpa terápia.....	15
<i>II.6. Diabétesz szövődményei</i>	<i>18</i>
II.6.1. Fogszuvasodás:	20
II.6.2. Ínygyulladás, fogágybetegség, periimplantális mucositis, periimplantitis	21
II.6.3. Szájszárazság:	22
II.6.4. Nyálkahártya-elváltozások, kandidiázisok:	23
II.6.5. Kandida:	24
II.6.6. Szájüregi daganatok és diabétesz.....	24
II.6.7. Állkapocsízületi károsodás:	27
III. Célkitűzések	28
IV. Módszerek	30
<i>IV.1. Retrospektív vizsgálat.....</i>	<i>30</i>
<i>IV.2. Nemzetközi kérdőív.....</i>	<i>31</i>
<i>IV.3. Cukorbeteg gyermekek fogászati szűrővizsgálata és ellátása.....</i>	<i>32</i>
IV.3.1. Szűrővizsgálat a cukorbeteg páciensrendezvényeken	32
IV.3.2. Szűrővizsgálataink a Semmelweis Egyetem Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinikáján	33
V. Eredmények	36
<i>V.1. Szájüregi daganatok és diabétesz összefüggéseinek vizsgálata</i>	<i>36</i>
<i>V.2. Nemzetközi kérdőív- International Dental Journal</i>	<i>38</i>

<i>V.3. Cukorbeteg gyermekek fogászati szűrővizsgálata</i>	46
V.3.1. Szűrővizsgálat a diabéteszes páciensrendezvényeken	46
V.3.2. Szűrővizsgálat a Semmelweis Egyetemen.....	48
VI. Megbeszélés	54
VII. Következtetések	57
VIII.Összefoglaló	59
IX. Summary	60
X. Irodalomjegyzék	61
XI. Saját publikációk jegyzéke:	74
<i>XI.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:</i>	74
<i>XI.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:</i>	75
XII. Köszönetnyilvánítás	76

I. Rövidítések jegyzéke

- ADA- American Diabetes Association, Amerikai Diabétesz Társaság
- AFH-Anterior Facial Height, elülső arcmagasság
- AGE- Advanced Glycation End products, előrehaladott glikációs végtermékek
- AIDS- Acquired Immune Deficiency Syndrome, szerzett immunhiányos tünetegyüttes
- CD- Coeliac Disease, cöliákia
- CGM- Continuous Glucose Monitor, folyamatos vércukorszint- ellenőrzés
- CMV- citomegalovírus
- CTLA-4- Cytotoxikus T Limfocita Antigén 4
- DM- Diabétesz Mellitusz
- DMF-T - Decayed-, Missed-, Filled – Teeth, szuvas-hiányzó-tömött fogak
- GDM- Gesztációs Diabétesz Mellitusz
- HIV- Human Immunodeficiency Virus, humán immunodeficiencia- vírus
- IDDM-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, inzulinfüggő diabétesz mellitusz
- IDF- International Diabetes Federation, Nemzetközi Diabétesz Társaság
- IFG- Impaired Fasting Glycemia, emelkedett éhomi vércukorszint
- IGT- Impaired Glucose Tolerance, csökkent glükóz tolerancia
- IMPA- Incisor Mandibular Plane Angle, alsó metszőfog tengelyállása
- IVGTT-Intravenous Glucose Tolerance Test, intravénás glükóz tolerancia teszt
- JOD- Juvenile Onset Diabetes, fiatal korban kialakuló diabétesz
- LADA- Latent Autoimmun Diabetes of Adults, felnőttkori látens autoimmun diabétesz
- ML-Mandibular Jaw Baseline, mandibula bázisa
- MODY- Maturity Onset Diabetes of the Young, fiatal korban manifesztálódó cukorbetegség
- NF- κ B- Nukleáris Faktor Kappa B
- NGO- Non-Governmental Organizations, civil szervezet
- NL-Nasal Line, maxillary jaw baseline, maxilla bázisa
- NSL-S-N Line, anterior cranial baseline, elülső koponyalap bázisa
- NIDDM- Non-Insuline Dependent Diabetes Mellitus, nem inzulinfüggő diabétesz mellitusz
- OGTT- Orális Glükóz Tolerancia Teszt
- OHI-S - Oral Hygiene Index Simplified, egyszerűsített szájhigiénés index

OPG- Oszteoprotegerin

PD- Periodontal Disease, fogágybetegség

PFH- Posterior Facial Height, hátsó arcmagasság

PMN- Polimorfonukleáris Leukocita

PKC- Protein Kináz C

PTPN22- Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22, protein tirozin foszfatáz gén

RAGE- Receptor for Advanced Glycation End products, előrehaladott glikált végtermékek receptora

RANKL- Receptor Activator of NF- κ B Ligand, NF- κ B ligand aktivátora

ROS- Reactive Oxygen Species, szabadgyökök

SNA- Sella–Nasion–A point angle, Sella-Nasion A pont által bezárt szög

SNB- Sella–Nasion–B point angle, Sella- Nasion B pont által bezárt szög

T1DM- Type 1 Diabetes Mellitus, 1-es típusú cukorbetegség

T2DM- Type 2 Diabetes Mellitus, 2-es típusú cukorbetegség

TIR- Time In Range, ajánlott vércukorszint-tartományban eltöltött idő

TMJ- Temporomandibular Joint, állkapocsízület

TNF α - Tumornekrózis Faktor Alfa

WHO- World Health Organisation, Egészségügyi Világszervezet

II. Bevezetés

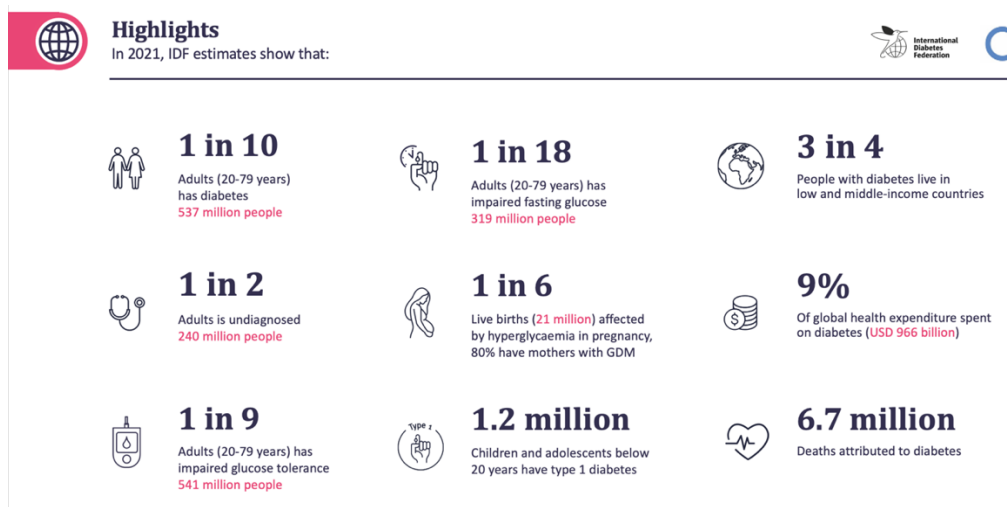
II.1. Epidemiológia

A diabétesz világszerte 537 millió 20-79 év közötti embert érint, ez a népesség 10,5%-át jelenti. Gyermekekre vonatkozó adatokat tekintve a diabétesz gyakorisága 1,2 millió fő a Nemzetközi Diabétesz Társaság legfrissebb összesítése szerint (IDF Diabetes Atlas 2021). Ez a szám csak a tavalyi évben majdnem 150.000 fővel emelkedett a 18 éven aluliak körében. (3)

Hazánkban jelenleg minden 600. gyermek diabéteszes, évente körülbelül 300-400 újabb ilyen jellegű megbetegedést regisztrálnak.

E statisztika szerint minden 10. páciens, aki fogorvosi rendelőbe lép, cukorbeteg, vagy a cukorbetegség “előszobájának” tekinthető prediabétesz állapotban van, tehát emelkedett az éhgyomri vércukorszintje.

A diabéteszes páciensek rizikócsoporthoz tekinthetők a fogászati megbetegedések szempontjából. Metabolikus kontrolltól függően 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.



1.ábra (1): A cukorbetegségre vonatkozó epidemiológiai adatok az IDF Atlas összesítése szerint.

II.2. Diabétesz etiológiája

Diabétesz klasszifikáció:

Korábbi klasszifikációk szerint a diabétesz mellitusz egy homogén megbetegedés. A későbbiekben már elkülönítették két típusát, az 1-es típusú inzulinhiánnyal járó cukorbetegséget és a 2-es típusú inzulinrezisztens diabéteszt. A továbbiakban pedig megjelentek és egyre szélesebb körben elterjedtek a diabétesz heterogenitásának elméletei is (2).

Az 1965-ben létrejött WHO klasszifikáció említést tesz a JOD és MODY típusok mellett egy megelőző állapotról is. Az 1985-re végleges formát öltő klasszifikációs séma öt fő kategóriát ír le, melyek az IDDM (klasszikus és LADA altípusokkal), NIDDM, gesztációs diabétesz, hiánytáplálkozás okozta cukorbetegség és végül a szekunder diabétesz.




A fentiek eredményeként a WHO 1999-ben létrehozta mai napig érvényes felosztását, amely a következő csoportokat írja le:

1. 1-es típusú cukorbetegség idiopátiás és autoimmun alcsoportokkal. Utóbbi T-sejtes immunreakció következtében alakulhat ki (2, 3). A terápia ebben az esetben a tudatos életmód intenzív inzulinterápiával kiegészítve (3). Ez az kategória az összes diabéteszes megbetegedés kisebb részét, körülbelül 10%-át adja (3).
2. 2-es típusú diabétesz: ebbe a kategóriába főleg a metabolikus szindróma tünetegyüttessel definiálható túlsúlyos, általában viscerálisan elhízott, magas vérnyomással, hipertóniával és diszlipidémiával is küzdő betegek tartoznak. Ennek a betegségcsoportnak a kezelését az egészséges táplálkozás és a fizikai aktivitás jelenti, antidiabetikumok adásával kiegészítve. Az általánosságban elterjedt mozgásszegény életmód és helytelen táplálkozás következtében a nyugati világ cukorbetegének 80-90%-a 2-es típusú diabéteszes (2, 3).
3. a harmadik csoportba az egyéb okból kialakuló, a korábbi klasszifikációkban másodlagos formákhoz sorolt kórképek tartoznak (például gyógyszer okozta diabétesz vagy pankreász betegségeihez társuló forma).
4. gesztációs diabétesz (2)

2013-ban az ADA meghatározta saját klasszifikációját, ami a WHO felosztáshoz hasonló, de annál részletesebb leírást ad: (4)

1. T1DM
2. T2DM
3. egyéb:
 - a. béta-sejt genetikai károsodás pl.: MODY
 - b. inzulin hatás-mechanizmusának genetikai hibája
 - c. exokrin pankreáoszt érintő betegségek
 - d. endokrinopátiák
 - e. gyógyszer indukálta diabétesz pl glükokortikoidok, diazoxid, thazidok
 - f. fertőzések pl. CMV, kongenitális rubeola fertőzés
 - g. ritkán előforduló immun-mediált formák pl. anti-inzulin antitest, Stiff-man szindróma
 - h. egyéb genetikai szindróma diabéteszrel társulva pl Down.szindróma, Klinefelter-szindróma stb.

4. GDM

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met
 Fasting plasma glucose	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	<7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
	or	and	and if measured
 Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥7.8 and <11.1 mmol/L (140–200 mg/dL)	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)
 HbA _{1c}	≥48 mmol/mol (equivalent to 6,5%)		
	or		
 Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

2.ábra (1): A diabétesz diagnózisának kritériumrendszere az IDF legfrissebb ajánlása szerint.

Fontos tisztában lennünk a szénhidrátanyagcsere-zavarok különböző típusainak diagnosztikus vércukor határértékeivel. Ezek alapján több kategóriáról is beszélhetünk: egészséges, IFG-s, IGT-s illetve cukorbeteg- melyek ennek a metabolikus problémának a különböző súlyossági fokú változatait jelölik.

Egészséges vagyis euglikémiás az az egyén akinek az éhomi vércukorszintje 6 mmol/liter alatti, és az OGTT második órájában mért szérum glükóz értéke 7,8 mmol/liter alatt marad (2, 3). Emelkedett éhomi vércukorszint, azaz IFG állapítható meg azokban az esetekben, ahol az euglikémiás állapotnak megfelel az OGTT során mért vércukorérték, viszont az éhomi vércukorszintje 6,1 és 6,9 mmol/liter között van (2). Csökkent glükóz tolerancia, vagyis IGT esetén 7mmol/ liter alatti kezdeti értékhez az OGTT második órájára 7,8-11 mmol/literes adatok társulnak (2, 3). Diabétesz mellitusz áll fenn, ha az éhomi és terheléses vércukorértékek is meghaladják a normál értéktartományt, előbbinél 7 mmol/liter feletti, utóbbi esetben pedig 11,1 mmol/liter feletti eredményeket tapasztalhatunk (2).

A cukorbetegség diagnózisa a következő három kritérium valamelyikének megléte esetén állítható fel (3):

- random mért vércukorszint 11,1 mmol/ liter felett van és jelen vannak a hiperglikémia tünetei
- éhomi szérum glükóz szint többször is egymástól függetlenül mérve 7 mmol/liter feletti
- OGTT eredménye kóros, vagyis két óra elteltével 11,1 mmol/liter feletti vércukorszint-értéket figyelhetünk meg.

Szénhidrát-anyagcsere zavarok diagnosztikájában több módszert is alkalmazhatunk. Főképpen tudományos céllal alkalmazott technika az IVGTT, és a vizelet cukortartalom meghatározása. A korábban is említett OGTT szélesebb körben alkalmazott eljárás, amely során a vizsgálati alany 75g dextrózt tartalmazó oldatot visz be a szervezetébe. A cukoroldat bevitele előtt és az elfogyasztása utáni 120. percben megméri a páciens vércukorszintjét, és a kapott értékekből vonnak le diagnosztikus következtetéseket. Fontos, hogy a már diagnosztizált diabétesz az OGTT elvégzésének kontraindikációját jelenti (2).

A cukorbetegség tipikusnak mondható klinikai tünetei markánsan 1-es típusú diabéteszeseknél figyelhető meg. Ilyen szimptomák a polidipszia, poliuria, szájszárazság, fáradékonyság és az indokolatlan súlyvesztés. 2-es típusú diabéteszes pácienseknél ezek a vészjósló jelek hiányozhatnak, és emiatt sokszor éveken át diagnosztizálatlanul is fennállhat a cukorbetegségnek ez a fajtája. Sokszor más kórismék vagy a kezeletlen diabétesz miatt kialakuló szövődmények hívják fel rá a figyelmet, mint például az elhúzódó sebgyógyulás, gennyes bőrbetegségek és genitális infekciók, illetve más háttérbetegségekre utaló klinikai jelek (2).

A parodontális megbetegedések egyik fő rizikófaktora is lehet a szénhidrát anyagcsere valamilyen zavara (2).

II.3. Diabétesz gyermekkorban

A diabétesz világszerte több százmillió embert érintő krónikus megbetegedés. ami a 15 éven aluli lakosság körében 600.000 gyermeket érint. Magyarországon jelenleg minden 600. gyermek cukorbeteg, évente az a szám 200-300 fővel emelkedik. A felnőtteket érintő diabéteszes megbetegedések 90%-a 2-es típusú cukorbetegség és a fennmaradó 10% 1-es típusú diabétesz. Gyermekek vizsgálva ez az arány eltér, az ő esetükben túlnyomó többségben körülbelül 95%-ban van az 1-es típusú cukorbetegség (1, 5-7).

Emelkedő tendenciát mutat a diabétesz mellitusz prevalenciája, sőt ez a létszám az 1-es típusú diabéteszes 5 éven aluli gyermekek körében kiugróan magas értékeket mutat. Ennek oka a szerzett tényezők között keresendő.

Szerzett faktorok például a D vitamin hiánya, kiskori vírusfertőzések pl Enterovírus fertőzés, vagy a bélflóra mikrobiomjának lecsökkent létszáma és működése. A szerzett okok fontosságát erősíti az a tény is, hogy genetikailag hasonló populációk közt is nagy különbségek figyelhetők meg a cukorbetegség előfordulási gyakoriságát illetően, ha eltérő a vizsgált csoportok szocioökonómiai háttere (8-13).

T1DM esetén a páciensek intenzív inzulin terápiában részesülnek, korai diagnózis és adekvát terápia esetén a HbA1C szint az ideális 7% alatti vagy akörüli értéken tartható és

a hosszútávú mikro-és makrovaszkuláris következmények kialakulási kockázata csökkenthető. A nemzetközi ajánlás is gyermekek tekintetében 7% vagy az alatti HbA1C illetve 53mmol/mol vagy az alatti átlagos vércukorszint jelentős rosszullétet okozó hipoglikémiás rosszullét vagy diabéteszes ketoacidózis elkerülésével együtt (6, 14-16).

A diabéteszes páciensek körében nem ritkák a szorongásos és depressziós kórképek, illetve egyéb mentális betegségek. A gyermekek és főleg a tinédzserek pszichoszociális fejlődésére negatív hatása lehet a cukorbetegségnek és más krónikus betegségeknek is. Így ennél a páciens csoportnál a metabolikus kontrollon túl kiemelten fontos a pszichés jólét fenntartása és szükség esetén szaksegítség igénybevétele a hosszútávú mentális-és fizikális jólét megteremtéséhez, ennek elérése érdekében pedig fontos a kezelést végző kollégák (diabetológus, fogorvos, pszichológus stb.) kooperációja is (6, 17).

A diabéteszrel összefüggő sajátos táplálkozási szokások miatt kiemelten fontos a későbbi szájüregi-és fogászati szövődmények elkerülése érdekében a diabéteszes páciensek megfelelő szájhygiénés edukációja (7). Az előre nem tervezhető, hipoglikémiás rosszullétek miatt bekövetkezett extra szénhidrát-bevitel, amely sokszor éjszaka válhat szükségessé nagyban hozzájárulhat a fogszuvasodás kialakulásához. Hiperglikémia esetén szájszárazság, és a nyál pufferkapacitásának elégtelen működése szintén karieszes léziók, gyulladások és kandida fertőzés kialakulásához vezethet. Éppen ezért hazánkban egyedülálló módon a Semmelweis Egyetem Diabéteszes Fogászati Munkacsoportja ingyenes fogászati szűrővizsgálatot és szájhygiénés edukációt biztosít a diabéteszes gyermekeknek és felnőtteknek egyaránt. A rendszeres fogászati kontroll éppen úgy, mint az évenkénti egyéb orvosi kontroll vizsgálat a szövődmények prevenciójában és korai kezelésében kiemelt jelentőségű (18, 19).

A szervezet bármely részén kialakult gyulladás, akár a fogakat vagy fogágyat érintő gyulladás negatív hatással van a vércukorértékekre, ennek következtében pedig elhúzódó sebgyógyulással és kiserek illetve proximális idegvégződéseket érintő szövődményekkel is számolnunk kell (20).

A rendszeres fogászati szűrés és szükség esetén ellátás a fent felsorolt szövődmények elkerülése miatt kiemelt jelentőségű. Az orthodonciai anomáliák kezelése, a fogak sorbarendezése és egy jól funkcionáló rágóapparátus létrehozása hosszútávon

megkönnyíti a megfelelő szájhigiéniá fenntartását. A fogszabályozó kezelés következtében lehetőségünk van a páciensek szoros havonta esedékes kontrolljára és így módunkban áll rendszeresen ellenőrizni a szájhigiéniá megfelelőségét és szükség esetén ellátást illetve edukációt biztosítani.

Munkacsoportunk nemzetközi szinten is elsőként kínálunk ingyenes szűrővizsgálati -és ellátási lehetőséget kifejezetten diabéteszes gyermekek számára. A gyermekek a páciensszervezeteken és diabetológus kollégák által referálva juthatnak el hozzánk. A diabéteszes páciensek ellátásának specifikumait illetve a gyermekek fogszabályozási anomáliáival és növekedésbeli eltéréseikkel kapcsolatos megfigyeléseinket nemzetközi publikációk formájában ismertettük kollégáinkkal (5, 7, 21) remélve, hogy pionír projektünk más országban is felhívja a figyelmet a diabéteszes gyermekekre, mint kiemelt rizikócsoportra.

Vizsgálataink alapjául korábbi szűrővizsgálataink eredményei és a gyermekkori diabétesz, illetve a szeptális növekedés összefüggéseit vizsgáló kutatások adták (5, 22-29). Ismert tény, hogy a növekedést befolyásoló GH/IGF-1 arány diabétesz esetén eltolódhat. Néhányuk eredményei azt mutatták, hogy diabéteszes gyermekeknél megnövekedett GH és csökkent IGF-1 értékek észlelhetők, amely befolyásolhatja a szeptális növekedést és a diszgnátiák incidenciájának növekedéséhez vezethet (28, 30).

II.4. 1-es típusú diabétesz kialakulása

A patológiás folyamatok háttérében szerzett és öröklött tényezők is állhatnak, amelyek eredményeként a pankreász béta sejtei autoimmun folyamat következtében elpusztulnak. A kiváltó ok többféle lehet, a folyamatban jelentős szerepe a CD4+ és CD8+ T-lymfocytáknak és a makrofágoknak van (31).

Incidenciáját tekintve jelentős földrajzi különbségeket tapasztalhatunk, például a finn lakosságnál 400-szor nagyobb a gyakorisága mint a venezuelainál (31).

Habár a cukorbetegség kialakulásának háttérében sokszor több fenti tényező együttes fennállását figyelhetjük meg, és gyakori a negatív családi anamnézis, mégis jelentős a

genetika szerepe. Az irodalmi adatok változatos eredményeket prezentálnak a különböző vizsgálati populációkban.

De pontosan mi is állhat az autoimmun folyamatok hátterében?

1. A genetikai okok közül a HLA DR4-DR8 és DR3-DR2 haplotípusok kimutathatóak a gyermekeket érintő megbetegedések 90%-ban. A két haplotípus együttes jelenléte felelős nagyrészt a kisgyermekkorban kialakuló diabéteszért (32-35).

A fennmaradó 10%-ot a 11-es kromoszóma inzulin génjének károsodása okozza. Az utóbbi években a teljes genom vizsgálatok elvégzése még 15 lókuszt azonosított, mint lehetséges genetikai faktort, ezek közül két gén (CTLA-4, PTPN22) T -sejtes immunválasz regulálásával fejt ki károsító hatását (32, 33, 36-42).

2. Környezeti tényezők hatásai főképpen a különböző vírusfertőzésekben nyilvánul meg. A különböző Enterovírus törzsek, a Coxsackie B vírus fertőzés, a CMV, mumpsz, rotavírus és rubeola infekció kiváltképp magzati korban autoimmun betegségek kialakulásához vezethet.

Kiemelt szerepet tulajdonítanak a várandós kismama D vitamin bevitelének is, több kutatás is foglalkozik a várandósság és születés szezonális gyakoriságának eloszlásával diabétesz esetén, és így állapítanak meg különbséget a tavasszal született gyermekek és télen született gyermekek diabétesz előfordulási gyakoriságában (33).

A magzati korban elszenvedett káros noxákon kívül a csecsemőkori környezeti hatások vizsgálatával is érdemes foglalkozni. A rövid ideig tartó anyatejes táplálás, a korai 6. hónap előtt étrendbe bevezetett tehéntej fogyasztás és gluténfogyasztás mind részben felelőssé tehető az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásának résztényezőjeként (33).

Más álláspontok szerint a napjainkban egyre inkább növekvő számú autoimmun betegségek alátámaszthatják a „higiénia hipotézist”. E szerint a fejlett

országokban meglévő magasfokú higiéniaival és az egyre ritkábban előforduló vírusfertőzésekkel a lecsökkent kórokozó-interakciók száma atópiás és autoimmun megbetegedéseket okozhat (32, 33, 43, 44).

A Floridai Egyetem kutató szerint az Egyesült Államokban 300-ból egy embert érint az 1-es típusú diabétesz, míg elsőfokú rokon pozitív anamnézis esetén az esély 1/20-ra növekszik (32). Egypetjű ikreknél 30-50% közötti az előfordulási gyakoriság, míg kétpetjű ikreknél az kialakulási valószínűség 6-10%-ra tehető. A cukorbeteg anyák gyermekeinek esélye ugyanerre a betegségre 2%, míg diabéteszes apa esetén 7%. A genetika megkérdőjelezhetetlen prediszponáló hatásának ellenére a T1DM megbetegedések 85%-ban a családi anamnézis negatív, a kórtörténetben korábban nem szerepelt ez a betegség (32).

Más eredmények azt mutatják, hogy ikertestvérek esetén, ha az ikerpár egyik tagja diabéteszes, a másinak 30-70%-os esélye van arra, hogy cukorbeteg legyen. Testvérek esetén ez az arány 6-7%, míg a szülő megbetegedése esetén gyermekei 1-9%-os eséllyel lesznek diabéteszesek (8, 45, 46).

Három amerikai egyetem közös kutatásának eredményei szerint, monozigóta ikrek esetében az ikertestvér 60%-os eséllyel lesz diabéteszes, ha az ikerpár másik tagja is az. Kétpetjű ikreknél ez az arány 6-10%. Anyai diabétesz és apai cukorbetegség esetén hasonlóan 2-3% illetve 7% incidenciát állapítottak meg. A vizsgálatot végzők 5 éves kor előtt kialakult 1-es típusú cukorbetegség háttérében főleg genetikai okokat vélnek felfedezni, illetve kiemelik a megnövekedett esélyt diabétesz mellett más autoimmun betegségek (Addison-kór, gluténérzékenység, autoimmun pajzsmirigy-betegség, autoimmun gasztritisz) kialakulására is (33).

II.5. 1-es típusú diabétesz terápiája

A cukorbetegség modern terápiás eszközei lehetővé teszik a vércukortékek normál tartományon belül tartását, és odafigyeléssel illetve körültekintő használattal minimalizálható a hiper-vagy hipoglikémiás rosszullétek előfordulása.

Gyermekek és felnőttek esetén is két fő típusa van az inzulinterápiának (47, 48).

II.5.1. Pen terápia

Ebben az esetben a cukorbetegség kezelésére pen formátumú 5-6mm-es minitűvel ellátott és ennek segítségével a szubkután zsírszövetbe juttatott inzulinnal kezelik az inzulinhiányt (3.ábra).

A beadás helye egyéni preferencia kérdése, de mindenképp bőr alatti zsírszövetbe kell bejuttatni, így tanácsos a has, comb vagy fenék területén alkalmazni.

A beadás ideje és gyakorisága, illetve az étkezésekhez viszonyított időzítése mind az inzulin típusától és a kifejtett hatás gyorsaságától függ.

Manapság már kevésbé népszerűek a humán inzulinok, melyek lassú, közepes- vagy gyors felszívódásúak. A leggyorsabban ható típusú humán inzulinnál is kötött az étkezések gyakorisága és ideje, hiszen az inzulint 30 perccel a tervezett étkezés előtt be kell adni, hiszen a hatását ennyi idő után kezdi kifejteni. Ez az inzulintípus 3 óra elteltével következő kisebb étkezés hiányában hipoglikémiás rosszullétet okozhat.

Az analóg inzulinok az inzulinterápia modernebb formájának képviselői, itt már megjelennek az ultragyors, néhány percen belül ható és rövidebb hatástartamú inzulinok is.

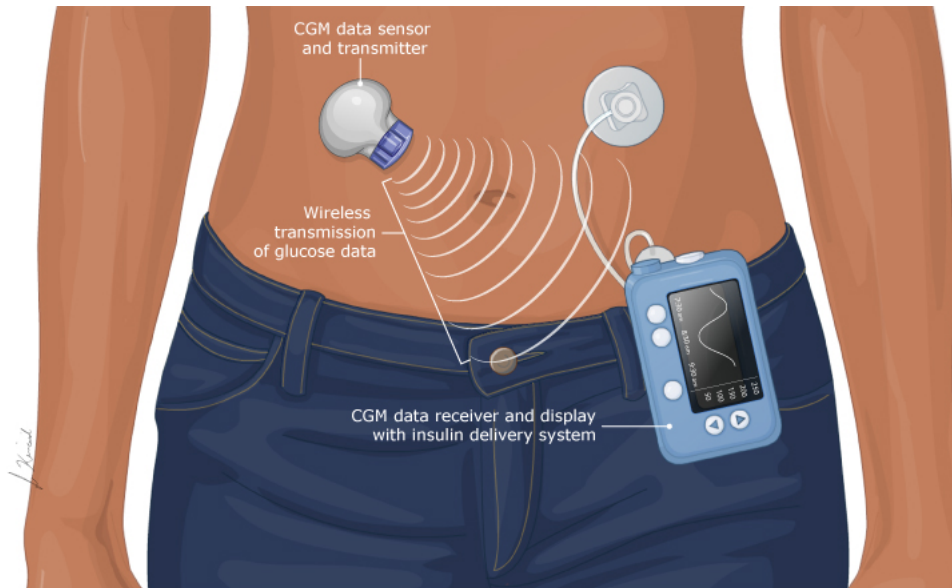
A gyors hatású inzulinok kiegészítendőek lassan ható, elnyújtott hatástartamú, de balanszírozott hatású bázisinzulinnal, melyet naponta egyszer kell a bőr alatti zsírszövetbe juttatni. Ez biztosít egy alacsony, de állandó inzulinszintet a szervezetnek (47, 48).



4. ábra (50): A pumpa terápia eszköze.

A terápia elengedhetetlen része a vércukorszint monitorozása. Erre szintén több módszer áll rendelkezésünkre, úgy, mint az ujjbegyvérből történő alkalmankénti vércukorszint mérés, vagy valamely folyamatos vércukorszint-monitorozási eszköz (CGM) (5.ábra).

A „hagyományos” tűszúrás követő tesztsíkkal és vércukorszint-mérő készülékkel (6.ábra) történő vércukorszint monitorozás az ajánlások szerint minimum napi hatszori vércukorszintmérést jelent. Ez szükség esetén kiegészítendő ismételt mérésekkel rosszulétekkor vagy étkezések előtt. A módszer hátránya, hogy folytonos tűszúrással és újabb tűszúrásos sérülésekkel és sebekkel jár, illetve csak pillanatnyi betekintést nyújt a vércukorszint értékekbe, a változás monitorozására és utánkövetés precíz kivitelezésére nem alkalmas (47, 48).



5. ábra (51): A folyamatos vércukorszint monitorozó rendszer (CGM) működése.



6. ábra (52): Vércukorszint-mérő készülék használata.

A másik módszer a CGM, azaz folyamatos glükózsztint monitorozást kivitelező szenzor. A készülék nevével ellentétben nem folyamatosan, hanem 5 percenként mér és továbbítja az értékeket a távadó segítségével a monitorozására szolgáló készülékre.

Előnye, hogy az ujjbegyszúrással járó vércukorszint mérés egyik hátránya sincs jelen, a szenzort egyszeri szúrással kell bejuttatni a bőr alá, ahol egy sebtapaszhoz hasonló mechanizmussal rögzül és a rácsatlakoztatott jeladó kagylóval típustól függően több napig is működőképes marad. Természetesen ennél a módszernél sem küszöbölhetők ki

a kapilláris-vércseppből történő korrekciós kalibráló mérések, de ezeket elég 12 óránként elvégezni.

A szenzor típusától függően az értékek leolvasása speciális leolvasó eszközzel is történhet, illetve egyidejű inzulinpumpa használat esetén a mért értékek direktbe a pumpára továbbítódnak, ezzel is lehetővé téve a pumpa gyors korrigáló funkcióját. A mai legmodernebb inzulinpumpák képesek a beállított minimum és maximum vércukorértékek között, a kívánt ideális vércukorérték tartományban tartani a szérum glükóz szinteket. Ezzel elkerülhetőek a hipo-és hiperglikémiás rosszulleteket és maximalizálható az ideális értéktartományban eltöltött időt, ami kulcsfontosságú a metabolikus értékek kontrollja és a későbbi szövődmények elkerüléséhez.

Jelen vannak a piacon továbbá olyan szenzorok is, melyek a pen felhasználóknak vagy a kisgyermekeknek kedveznek, a szenzor által mért értékeket mobilapplikáció segítségével lehet nyomonkövetni, és alacsony vagy magas értékek esetén több személy is értesítést kaphat a mobilalkalmazás segítségével (47, 48).

Korunk egyre modernebb terápiás eszközeivel a cukorbetegség terápiája egyre kényelmesebbé, a hétköznapi élettel összeegyeztethetővé válik és a rövid-és hosszútávú szövődmények kialakulási valószínűsége is minimalizálható.

II.6. Diabétesz szövődményei

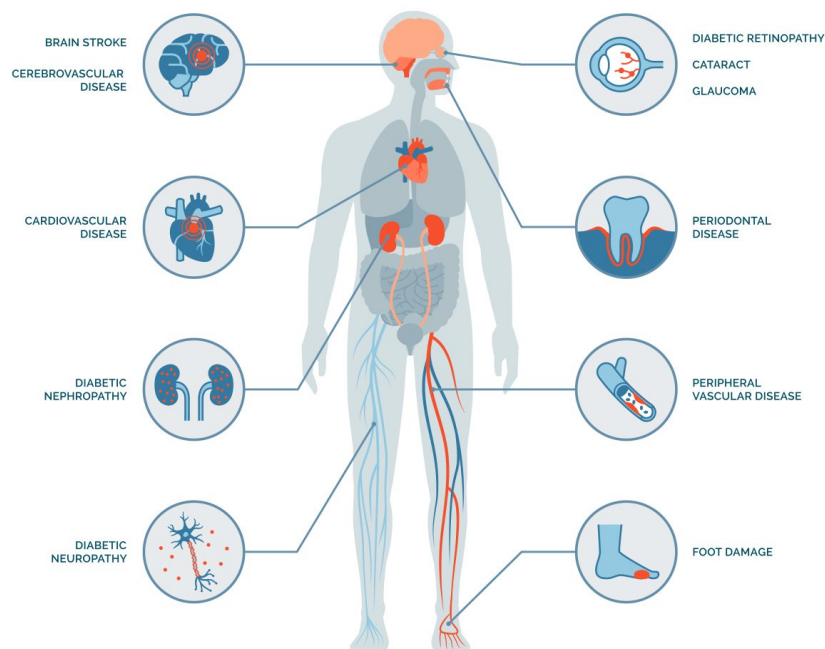
A hosszabb ideje fennálló diabéteszes állapot egész szervezetet érintő szövődmények kialakulásával járhat, kiváltképp elégtelen metabolikus kontroll, tartósan rossz vércukorértékek, és ingázó szérum glükózszint esetén.

A komplikációk kialakulásáért a kisereket érintő makro-és mikroangiopáthiák illetve mikroneuropathiák tehető felelőssé, függetlenül a szövődmény által érintett szervrendszertől (53).

A legjellemzőbb társbetegségek (7.ábra):

- kardiovaszkuláris szövődmények
- szembetegségek pl.retinopathia
- nefropathia
- bőrbetegségek

- daganatos kórképek
- egyéb gasztrointesztinális rendszert érintő betegségek pl. cöliákia
- neuropathia pl. diabéteszes láb, amely elhúzódó vagy elégtelen sebgyógyulással jár, ennek következtében szélsőséges esetben például a végtagok amputációja válhat szükségessé (54, 55)
- várandósság esetén magzati károsodás is felléphet (56)
- szájüregi szövődmények



7.ábra: Összefoglaló ábra a diabétesz egész szervezetet érintő szövődményeiről (57)

Diabétesz és a szájüregi egészség kapcsolata (53, 58, 59)

Általánosságban igaz, hogy hajlamosak vagyunk a külsőleg látható, diabéteszszel összefüggő társbetegségeket előtérbe helyezni, ezekkel a páciensek is hamarabb jelentkeznek ellátásra.

Közismert tény azonban, hogy a nem megfelelő metabolikus kontroll hosszú- vagy rövidtávon is különböző szájüregi szövődményeket alakít ki. A szájüreg az emésztőrendszer kapujaként kiemelten fontos szereppel bír a rágásban és az emésztés megkezdésében. Az akut-vagy krónikus fogászati- és fogágyat érintő elváltozások,

gyulladásos kórképek kölcsönös oda-vissza hatással vannak a diabéteszes páciensek metabolikus kontrolljára.

Diabétesz esetén a következő szájüreget érintő szövődmények incidenciája magasabb (53):

- fogszuvasodás
- ínygyulladás
- fogágybetegség
- szájnyálkahártya elváltozások
- szájszárazság
- ízérzési zavar
- orális kandidiázisok
- szájüregi daganatok
- állkapocs-ízületi károsodás

II.6.1. Fogszuvasodás:

A fogszuvasodás az emberiséget súlytó kóros betegségek között gyakoriságát tekintve világszerte élvonalban van. A Föld lakosságának 35%-át érinti enyhébb vagy súlyosabb formában (60, 61).

A fogszuvasodás kialakulásának hátterében több tényező áll, fizikai, biológiai, környezeti és viselkedési tényezők együttese. A szénhidrátús táplálkozás megemeli a kariogén baktériumok (Streptococci, Lactobacilli) számára tápanyagot biztosító szukróz, fruktóz, glukóz mennyiségét. Ezen túl a szívósabb bakteriális biofilm kialakításában is részt vesz, és így ökológiai shiftet okozva a szájflóra egyensúlyát eltolják kariogén irányba (62).

A kariesz predilekciós helyek jelenléte elősegíti a kariogén baktériumok kolonizációját és a plakkakkumulációt. Nem megfelelő szájhigiénéiával társulva egyenes út vezet a fogszuvasodás kialakulásához. A kezdeti demineralizáció még visszafordítható megfelelő ásványianyag bevitellel (kálcium, fluorid), a nyál pufferkapacitása révén. Rendszeres magas szénhidráttartalmú, cukordús és savas étrend azonban tartósan savas környezet alakít ki a szájüregben, amivel már ez a pH kiegyenlítő hatás sem tud tartósan lépést tartani.

Összehasonlító vizsgálatok alapján elmondható, hogy kezeletlen diabétesz és tartósan magas HbA1C értékek esetén a nyál pufferkapacitása csökken, a nyálban lévő szénhidrát mennyisége pedig megnövekszik. Fontos megjegyezni, hogy metabolikus jól kontrollált diabétesz esetén a diabéteszes páciensek karieszfrekvenciája nem különbözik a nem diabéteszes egyénékéétől (63-65)

II.6.2. Ínygyulladás, fogágybetegség, periimplantális mucositis, periimplantitis

A diabétesz mellitusz szájüregi szövődményei közül a legközismertebb problémák a gingivitis és parodontitis (66).

Gingivitisnek az íny reverzibilis, még visszafordítható gyulladását nevezzük.

Parodontitis, vagy fogágybetegség a fogakat körülvevő tartó- és támasztószövetben bekövetkező irreverzibilis, visszafordíthatatlan károsodás.

A parodontális megbetegedés a diabéteszes páciensek 30-50%-nál, súlyos formában pedig 9-11%-uknál figyelhető meg (67, 68).

Kialakulásában több tényező is szerepet játszik:

- környezeti okok, a gingiva mikrobiomja
- genetikai okok
- szisztémás megbetegedések pl DM, HIV/AIDS
- életmóddal összefüggésbe hozható okok pl. rossz szájhygiéna, dohányzás
- fogazati okok, iatrogén károsodás

1993-ban Loe a fogágybetegséget a diabétesz 6. szövődményeként írta le, ezzel is felhívta a figyelmet a két krónikus betegség közötti összefüggésre (69). A klinikai kép utalhat háttérbetegség jelenlétére, multiplex rekuráló abszcesszusok esetén felmerül valamilyen szisztémás háttérbetegség gyanúja is (53).

Cukorbetegség és PD együttes fennállása különös figyelmet igényel, hiszen a HbA1C értékekre a fogágy gyulladása negatív hatással van, illetve a nem megfelelő metabolikus kontroll és tartósan magas HbA1C értékek esetén a gyulladással társbetegségek prognózisa romlik. Diabétesz esetén több, érfalakat is érintő változás figyelhető meg, például a bazálmembrán megvastagodása, az ozmotikus szöveti nyomás emelkedése és a

fokozott angiogenezis. Ezek hatására vaszkuláris károsodás és a parodontális destrukció súlyosbodása következik be (53).

A periodontális ligamentumok és a csontdestrukció hátterében diabéteszes pácienseknél a következő patomechanizmusok állnak:

- hiperglikémia (70): Egyrésztől upstream regulációs hatással fokozza az oxidatív stresszt, downstream effektussal pedig a poliol-és hexózamin anyagcsere utat és a PKC illetve AGE/RAGE aktivitást csökkenti. a legtöbbet vizsgált AGE akkumulációt tekintik ezek közül a legfőbb kórokként, ami az ízületi problémáknál is megfigyelhető kötőszöveti károsodást okoz (71).
- immundiszfunkció okozta, krónikus, túlzott gyulladáshoz vezető választ a bakteriális biofilmre. A PMN leukocyták, makrofágok és monocyták fokozott gyulladáshoz vezető mediátor termeléssel, és ROS felszabadulással járulnak hozzá a szöveti destrukcióhoz (53).

A gyulladáshoz vezető citokinek szintje megnő a gingivális folyadékban és a szövetekben (IL-1 β vagy IL-6). A TNF α szint emelkedése fokozott oszteoklaszt aktivitással jár. A RANKL /OPG arány eltolódása a RANKL növekedésének irányába szintén csontfelszívódással jár. Érdekes terápiás lehetőséget jelent ebből az összefüggésből kiindulva az OPG alkalmazása, ami a csontfelépítésért felel (72).

Metabolikusan jól kontrollált diabéteszes páciensek esetén nem nagyobb a fogágybetegség kialakulási kockázata, mint a nem diabéteszes átlag populációban (53).

II.6.3. Szájszárazság:

A tünetek erősségétől függően két fő csoportra osztható. A hiposzaliváció ahogy a neve is mutatja csökkent nyáltermeléssel jár (0,1ml/perc nyugalmi és 0,7ml/perc stimulált nyáltermelés alatti érték).

A xerostómia ezzel szemben egy szubjektív probléma, nem feltétlenül jár csökkent nyáleválasztással (53).

A diabétesz és a szájszárazság összefüggéseit vizsgáló publikációk nincsenek egységes véleményen, némely kutatások szerint a diabétesz és a szájszárazság közt egyértelmű összefüggés van (73), mások szerint ez nem bizonyítható (73, 74).

II.6.4. Nyálkahártya-eltváltozások, kandidiázisok:

Schulman klasszifikációja alapján a szájnyálkahártya eltváltozásait a következőképpen osztályozhatjuk:

- kandidával összefüggő eltváltozások
- dohányzással összefüggő eltváltozások
- akut nyálkahártya-eltváltozások
- nyelvet érintő eltváltozások
- piros és fehér léziók
- előemelkedő nyálkahártya- eltváltozások
- egyéb

Lokalizációjukat tekintve ajakpír, szájzug, ajak nyálkahártya, vesztibulum, gingiva, kemény-és lágyszájpad, nyelv és szájfenék területeken kialakuló eltváltozásokat különíthetünk el (75).

Diabétesszel összefüggő szájnyálkahártya eltváltozásokat két fő kategória szerint tárgyaljuk, egyrészt a bizonyítottan diabétesszel összefüggésbe hozható kandidiázisok, és az egyéb nem kandidiózus nyálkahártya léziók illetve prekancerózus állapotok.

Definíció szerint a „Daganatmegelőző (pre malignus) állapotok azok a patológiás eltváltozások, amelyek talaján nagyobb valószínűséggel alakul ki rosszindulatú daganat, mint az ép szövetekben" (76). Prekancerózus szájnyálkahártya eltváltozások változatos klinikai képet mutathatna, ilyen például a leukoplakia, lichen, eritroplakia és a szubmukózus fibrózis. Egyes irodalmi adatok szerint szignifikánsan gyakrabban fordulhat elő például orális lichen planus kezeletlen diabétesz esetén (77, 78).

Nyelven lokálizálódik a glosszitisz szifilitica, az ajak eltváltozásai közül kiemelendő a keratoakantóma, a cheilitis különböző típusai, míg az állcsontra jellemző daganatmegelőző eltváltozás a Paget-kór és a fibrózus diszplázia (76).

Jóindulatú daganatok leggyakoribb képviselői a szájüregben az epitheliális eredetű papillómák, melyeknek jelentős prediszponáló tényezője a HPV fertőzés (76, 79). Kötőszöveti eredetű benignus eltváltozások legfőbb szájüregi képviselője a fibróma, melynek fontos kóroktani tényezője a krónikus mechanikai irritáció (76).

II.6.5. Kandida:

A candida albicans kommenzális organizmus, az egészséges nyálkahátyán is jelen van. Immunszuppresszált állapotban és immunhiányos betegségek esetén opportunistá fertőzést okoz. Klinikai manifesztációját tekintve median rhomboid glossitis, cheilitis angularis és denture stomatitis kategóriákat különíthetünk el. Cukorbeteg páciensek esetében a kandidiázisok incidenciáját vizsgáló kutatások eredményei nem egységesek, az irodalmi adatok többsége mégis a pozitív korreláció irányába mutat. Ezt alátámasztják a speciálisan kezeletlen diabétesz esetén fennálló kandidafertőzést predisponáló tényezők. A nyál glükózsztint emelkedése tápanyagot biztosít az opportunistá mikroorganizmusoknak. A hiposzaliváció, csökkent immunválasz és a megnövekedett epithelsejt adhézió mind elősegíti a különböző fertőző ágensek kolonizációját (53, 80).

II.6.6. Szájüregi daganatok és diabétesz

A metabolikus rendellenességek és a rákos megbetegedések a világ vezető halálocai között szerepelnek (54).

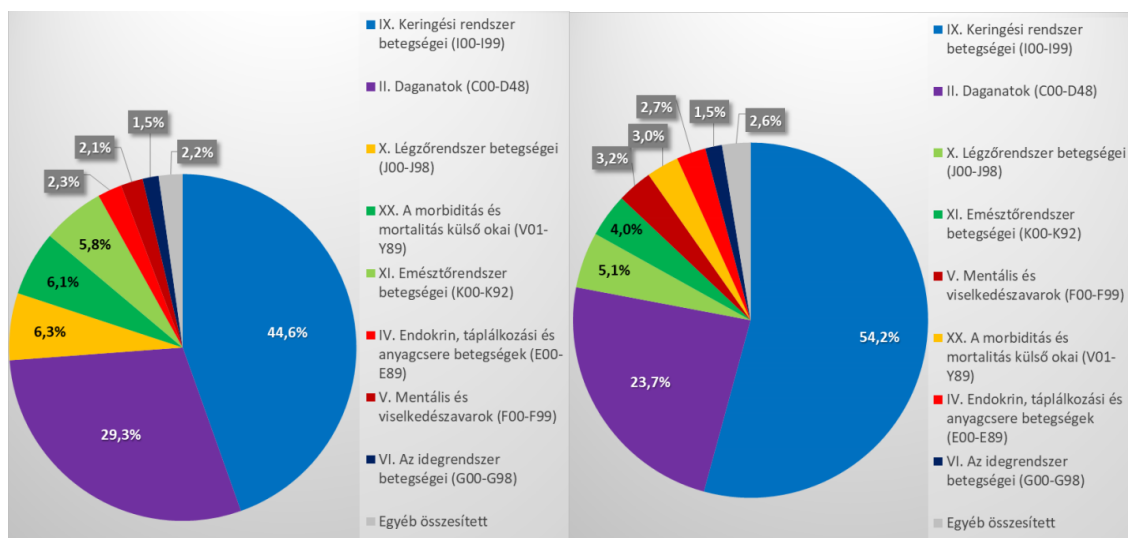
Az orális régió malignus tumoros elváltozásai teszik ki az összes daganatos megbetegedés 5-14%-át. Hazánkban az összhalálozás 23,7%-29,3%-nak rosszindulatú daganatos megbetegedés a kiváltó oka, amely a 2. leggyakoribb halálok a kardiovaszkuláris rendellenességből eredő okok után (8.ábra). Évente körülbelül 34000 főt veszítünk el valamilyen daganatos megbetegedés következtében (81).

A tumoros kórképek kialakulásának háttere multifaktoriális és többlépcsős folyamat, ami végeredményben a DNS- repair mechanizmusok károsodásához és sejtciklus-regulációs zavarhoz vezet (82).

2008-ra már az összes újonnan kialakult daganatos megbetegedés 3%-át az ajak- és szájüregi daganatos kórképei tették ki. Fejlődő országokban a morbiditási és mortalitási mutatók kétszer kedvezőtlenebbek, mint a fejlett társadalmakban (79).

Az életmódbeli kiváltó okok közül két jelentős potenciáló tényező a dohányzás és a túlzott mértékű alkoholfogyasztás (94). Napjainkban azonban egyre nagyobb számban figyelhetünk meg nem dohányzó és alkoholt nem fogyasztó malignus megbetegedéssel diagnosztizált egyéneket. Ennek oka feltehetően endogén, azaz metabolikus-vagy

hormonális problémára vezethető vissza (83-85). A korábbiakban több publikációban is a férfi-nő arány férfi túlsúlyáról számolt be, azonban ez a nembeli eltérés egyre inkább kiegyenlítődni látszik (83, 86)



8. ábra: Vezető halálokok a férfiak (bal) és nők (jobb) körében Magyarországon. (81)

Egyes kutatások a prekancerózus léziók populációs előfordulását vizsgálták. Megfigyeléseik szerint a magyar lakosság 2,2%-ban van jelen leukoplakia, míg a diabéteszesek esetén ez az arány 6,2%-ra rúg. A leukoplakia incidenciája a dohányzó egyének körében 11,5%-ot is eléri (87).

Egy korábbi 2004-es kutatás résztvevői a vizsgált diabéteszes páciensek 14,5%-ban benignus tumort, 8%-ukban pedig valamilyen prekancerózus elváltozást észleltek. Leírták továbbá, hogy a vizsgált szájüregi daganatos csoport 14,6%-a egyidejűleg diabéteszes, 9,7%-uk pedig IFG-vel diagnosztizált. E szerint a vizsgálat szerint a diabéteszes és daganatos megbetegedéssel is rendelkezők leggyakoribb orális tumor lokalizáció a gingiva- és ajakrák voltak (88).

Összehasonlító kutatásaink eredményei másfél évtizedes távlatban emelkedő cukorbetegség és IFG incidenciát jeleznek a vizsgált szájüregi daganatos és kontroll betegek körében egyaránt, a növekedés mértéke mindkét esetben szignifikáns (21).

Adenokarcinómával kapcsolatos vizsgálatok szoros összefüggést állapítottak meg a dohányzás és a nyálmirigy daganatok kialakulása között, amit megerősít a dohányzó malignus elváltozással küzdők relatíve fiatal életkora is (89).

Egyidejűleg diabétesszel vagy metabolikus szindrómával is diagnosztizált tumoros betegek esetében gyakoribbak egyéb régiók primer daganatos elváltozásai is (89).

Az eddig leírtakból kifolyólag is látható, milyen fontos szerepe van a prevenciónak és a mielőbbi diagnózisnak, ugyanis rosszindulatú elváltozások esetén a korai terápia mindig jobb prognózissal kecsegtet (76, 90).

A Semmelweis Egyetem egyik munkacsoportja elsők között világított rá a 2-es típusú diabétesz és a szájüregi tumorok epidemiológiai kapcsolatára (89, 91, 92).

Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy a DM kedvezőtlen kórjóslatot jelent malignus elváltozások esetén, morbiditás, és mortalitás tekintetében is (5, 93-96).

Egy követéses vizsgálat szerint gyakoribb a nyirokcsomó metasztázis és szövettanilag igazoltan is invazívabbak a diabéteszes daganatos páciensek karcinómái (5, 94).

Az inzulin növekedési faktor szerepéből adódóan hiperinzulinémiában emelkedik az inzulinszerű növekedési faktorok szintje, mint pl. IGF-I és IGF-II (2, 26, 76). Az előbb említett faktoroknak jelentős szerepük van a daganatos sejtek proliferációjában, a rosszindulatú elváltozások transzformációjában (2).

Az inzulinrezisztencia második fázisában, az inzulinszekréciós-kapacitás kimerülésével elégtelenné válnak a vércukorszintet stabilizáló mechanizmusok, tartósan hiperglikémia alakul ki, ami 2-es típusú diabétesz kialakulásához vezet. Ez az állapot kitűnő táptalajt nyújt a tumorsejtek DNS-szintéziséhez és speciális pentóz-foszfát irányú glükózmetabolizmusához (2, 38). Több kutatás is bizonyítja, hogy nem csak a már diagnosztizáltan diabéteszes páciensek rendelkeznek fokozott hajlammal a karcinómák kialakulására, hanem a korai glükóz metabolizmus zavarral rendelkező egyének is (2, 3, 17, 59, 75, 97).

Cukorbetegknél és tartósan hiperglikémiával járó állapotban fokozott mértékben képződnek szabadgyökök, nagymértékben felhalmozódnak az egyébként egészséges anyagcseréjű egyénekben is képződő AGE-k, ez pedig vaszkuláris szövődmények kialakulásához vezet, illetve szorosan összefügg a tumoros invázióval és áttétképződéssel is (37, 89, 98, 99). A malignizációs folyamatokban a fokozott AGE-RAGE reakció az oxidatív stressz növelésével és gyulladással citokoninek (TNF-alfa, IL-1), illetve a monocita/makrofág sejtvonal serkentésével is részt vesz (98, 100-102).

Az inzulin a GLUT fehérjecsald expressziófokozása révén elősegíti a sejtek glükóz felvételét. A GLUT-1-es izoforma aktivitása és expressziója hiperglikémia hatására fokozódik, ez pedig jelentős szerepet játszik az emelkedett vércukorszint hatására létrejövő szöveti károsodások kialakulásában. A GLUT-1 expresszió mértéke, a malignus transzformáció, és a daganatos halálozás között szignifikáns összefüggést is találtak (16, 63).

Mikrovaszkulárisan bazálmembrán-megvastagodás alakul ki, melynek következtében a kis erek lumene szűkül, ez pedig csökkent oxigenizációt hoz létre, és így felhalmozódhatnak a káros metabolikus végtermékek. A nagyobb erek falára kifejtett hatás következtében azok fokozottan megkötik az LDL-t, ez pedig atheroszklerózis kialakulásához vezet. A környező szövetek romló metabolizmusa és hipoxiája végső soron kedvez a malignus elváltozások létrejöttének (85, 98). Ezen felül a diabéteszesek esetében megfigyelhető fokozott kollagenáz enzim aktivitás is elősegíti a rákos sejtek szóródását és a metasztázis képződést (98). A cukorbetegség esetén károsodhat a leukocita-funkció, ami infekciók esetén akár fokozott szöveti károsodáshoz és rosszindulatú elfajuláshoz vezethet (98).

A fent említett kórképek előfordulási gyakorisága kezeletlen diabétesz, tartósan magas vércukorértékek és emelkedett HbA1C esetén figyelhető meg, progresszió és mortalitás szempontjából pedig kedvezőtlenebb kórlefolysúak a tumoros megbetegedések. Jól kontrollált cukorbetegség esetén a fogazat- fogágy-és szájnyálkahártya elváltozásai azonos eséllyel fordulnak elő, mint a nem diabéteszes egyének esetén (21).

II.6.7. Állkapocsízületi károsodás:

A felnőtt populáció 10%-nak van valamilyen ízületi panasza, például rágás során fellépő fájdalom vagy kattogás az ízületben (103).

Diabétesz esetén az AGE-k emelkedett szintje köztudottan kötőszöveti károsodást okoz (104). A kezeletlen cukorbetegség szövödményeként kialakuló mikroangiopátiák és perifériás neuropátiák általánosságban is ízületi panaszok kialakulásához vezetnek. A temporomandibuláris ízület esetén elvékonyodott porcot figyeltek meg állatkísérletek során a diabéteszes patkányoknál (105).

III. Célkitűzések

Az eddig ismertetett tények alapján látható, hogy a cukorbetegség és a szájüregi egészség összefüggéseinek vizsgálata, a diabéteszes páciensek fogászati gondozása nélkülözhetetlen a hosszútávú szövődmények elkerülése érdekében. E célból alakult a Semmelweis Egyetem Diabéteszes Fogászati Munkacsoportja. Fő tevékenységünk, hogy hazánkban és nemzetközileg is pionír módon saját fogászati szakrendelést biztosítunk a cukorbeteg páciensek részére. Szűrővizsgálatainkon az egyetem társklinikáiról referált páciensek, illetve a páciensszervezeteken rendezvényein és közösségi média felületein minket megismerők vesznek részt.

Úgy, ahogy szükséges háromhavonta a kontroll vérkép és HbA1C szint monitorozás, ahogy évente ajánlott a szemészeti, kardiológiai, podológiai és nefrológiai kontroll vizsgálat, úgy fontos lenne, hogy a diabéteszes páciensek szájüregi és fogazati egészségének jelentőségére is felhívjuk a figyelmet. Lényeges lenne, hogy minden frissen diagnosztizált cukorbeteg vegyen részt fogorvosi vizsgálaton és a további utógondozáson, panasz hiányában pedig legalább évente fogászati szűrésen.

A szervezet bármely részén akár a szájüregben is kialakult gyulladás súlyos oda-vissza összefüggésben áll a metabolikus értékekkel, hiszen minden gyulladás rontja a vércukorszint kontrollját és így a HbA1C értékeket. Ez hosszútávon több, már korábban ismertetett szövődmény kialakulásához vezethet.

Kiemelten fontos már gyermekkorban felhívni erre a figyelmet, hiszen a cukorbeteg gyermekek több évtizedet, akár az egész életüket cukorbeteggen élik le, és így a szövődmények is hosszú távon nagyobb eséllyel alakulhatnak ki náluk, ha nem megfelelően edukáltak és motiváltak.

Éppen ezért nekünk és a társszakmák képviselőinek is fel kell hívnunk a figyelmet a metabolikus kontroll, a szájüregi egészség, a rendszeres fogászati szűrés és panasz esetén az ellátás fontosságára. Hiszen a fogainkkal kapcsolatos panaszok attól függetlenül, hogy külső szemlélő számára nem észrevehetőek, ugyanúgy károsak egészségünkre nézve, mint egy szemészeti vagy neurológiai probléma.

Kutatásaink célja a következők:

- a cukorbetegség prevalencia-változásának, illetve a diabétesz és az egyik leggyakoribb malignus kórkép, a szájüregi daganatos elváltozások összefüggéseinek vizsgálata
- a cukorbetegség szájüregi egészségi állapotának, egészségtudatosságának és szájápolási szokásainak felmérése egy nemzetközi kérdőív segítségével
- a diabéteszes gyermekek általános egészségügyi állapotának, fogazati státuszának és fogszabályozási anomáliáinak részletesebb megismerése és összevetése nem cukorbeteg kontrollcsoportokkal.

IV. Módszerek

Kutatásunk módszerei többértékűek, epidemiológiai, retrospektív és klinikai elemekből áll. Így több szempontból megvizsgálva, különböző aspektusok alapján foglalkoztunk a diabétesz és a szájüreg egészségének összefüggéseivel.

IV.1. Retrospektív vizsgálat

Munkacsoportunk a Semmelweis Egyetemen közel két évtizede foglalkoznak a 2-es típusú diabétesz mellitusz és a szájüregi daganatok összefüggéseinek vizsgálatával (21). A malignus kórképek évtizedek óta a vezető halálokok közt szerepelnek férfiak és nők körében egyaránt. Számos hajlamosító tényező közre játszik a szájüregi daganatok kialakulásában, éppen emiatt a daganatos kórképek közt is egyre elterjedtebb ez a lokalizáció.

Retrospektív kutatásunk során a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján két adott időintervallum páciensanyagát hasonlítottuk össze. Vizsgálataink alapját a 2012. január 01. és 2016. június 30. között, illetve az 1998. január 1. és 2002. június 30-a között a klinika fekvőbeteg osztályán szájüregi rosszindulatú daganatos megbetegedés miatt kezelt páciensek összehasonlítása adja (21). A vizsgálat célja a 2-es típusú diabétesz és az emelkedett éhomi vércukorszint előfordulási gyakoriságának detektálása a daganatos és kontrollcsoport, és ezen túlmenően a két kutatási időintervallum összehasonlításával.

A korábbi periódusban 610 páciens a későbbi időszakban pedig 835 szövettanilag igazolt szájüregi daganatos páciens adatait dolgoztuk fel. Érdekesség, hogy a férfi nő arány szembeötlően eltolódott a két vizsgálati periódus között. A korábbi időszakban 435 férfi és 175 nő, a frissebb kutatásban 440 férfi és 395 nő került felvételre a klinikára.

Mindkét periódusban túlnyomó többségben voltak a laphámrákok, az első időszakban 610 páciensből 606 fő, a másodikban 835 esetből 823 fő. Az átlag életkor emelkedést mutatott, 56 évről 64 évre.

A korábbi kutatás kontrollcsoportját a klinikára sztomatológiai szűrésre önként jelentkezők adták, a kontrollcsoportba bekerülés kritériuma a tumor-és panaszmentesség volt. A későbbi periódus kontrollcsoportja az ugyanebben az időintervallumban kissebészeti beavatkozáson átesett tumormentes beteganyagból került ki. A

kontrollcsoport létszáma és nembeli megoszlása közel azonos volt mindkét időszakban, a korábbiiban 574 fő (351 férfi és 223 nő) a későbbi vizsgálatban pedig 587 fő (350 férfi, 237 nő) vett részt.

Diabéteszesnek csak azokat az egyéneket jelöltük meg, akik már a diabétesz diagnózisának a tudatában (diabetológus vagy belgyógyász által felállított diagnózis) érkeztek a szájsebészeti ellátásra. Emelkedett éhgyomri vércukorértékek (6,1-6,9 mmol/L közötti érték) esetén soroltuk a vizsgálatban résztvevőket az IFG kategóriába. Az ennek alapjául szolgáló laborvizsgálatot a műtéteket megelőzően a Semmelweis Egyetem központi laboratóriumában Hitachi 912-es labordiagnosztikai géppel (Roche Diagnostics Boehringer Mannheim, Mannheim, Németország) végezték el.

Az előfordulási gyakoriságok változásán kívül, a szájüregi daganatok lokalizáció szerinti megoszlásában bekövetkezett esetleges változásokat, illetve a diabéteszes és nem diabéteszes daganatos páciensek tumorlokalizációi közötti különbségeket vizsgáltuk.

Statisztikai analízisünk során Pearson-féle khi-négyzet próbát használtunk a szignifikancia vizsgálatára. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ alatti értékeket vettük.

IV.2. Nemzetközi kérdőív

Kutatásunk ezen részének célja az 1-es típusú diabéteszes páciensek egészségtudatosságának felmérése, részletesen tárgyalva a fogászati problémákkal kapcsolatos ismereteiket és a fogorvosi látogásaikat (7)

Vizsgálatunk módszerét egy újonnan létrehozott WHO kérdőív biztosította, amelyet az érdeklődők a helyi páciensszervezeteken keresztül, illetve közösségi-média felületeken érthettek el. A kérdőív 23 kérdésből áll, amelyet Google Survey formátumban 2021. december 15- 2022. január 31 között érthettek el az érdeklődők. 307 résztvevőnk összesen 60 országból származott. Bármilyen kitöltési hiba vagy hiányosság esetén az adott személy kikerült a vizsgálati csoportból.

Az általános anamnesztikus és demográfiai adatokon túl, a páciensek saját egészségükkel kapcsolatos tájékozottságára, táplálkozási és életmódbeli szokásaira voltunk kíváncsiak. A vizsgálatot Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával (RKEB:20104/2018) a helsinki deklaráció irányelvei alapján végeztük el.

A statisztikai analízisre Prizma 8.4.2. szoftvert (Graphpad Software) használtunk, az adatok és kapott eredmények vizualizációját Tableau Public (Tableau Software) segítségével készítettük el.

IV.3. Cukorbeteg gyermekek fogászati szűrővizsgálata és ellátása

A Semmelweis Egyetem Diabéteszes Fogászati Munkacsoportja 2018. óta több egymást követő évben is ingyenes szájüregi szűrővizsgálatot biztosított a legnagyobb magyar cukorbeteg-páciens szervezetekkel együttműködésben a Diabétesz Világnap alkalmából (9.ábra). A szűrővizsgálati lehetőségről a betegszervezetektől és a munkacsoport közösségi média felületein értesülhettek a résztvenni kívánó cukorbeteg páciensek.

Szűrővizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával (RKEB:20104/2018) a helsinki deklaráció irányelvei alapján végeztük el.

IV.3.1. Szűrővizsgálat a cukorbeteg páciensrendezvényeken

A fogászati szűrések helyszínét a diabétesz világnapi rendezvények adták, a 2018-as és 2019-es rendezvények során összesen 120 1-es típusú diabéteszes gyermek adatait rögzítettük, kontrollként pedig az ő nem diabéteszes testvéreiket (n=78) vizsgáltuk meg. Csak azok a gyermekek vehettek részt a szűrésen, akiknek a szülei a vizsgálati beleegyező nyilatkozatot előzetesen aláírták, illetve minden esetben írásbeli-és szóbeli tájékoztatást kaptak a szűrés menetéről is.

Minden résztvevő esetében azonos adatlapot töltöttünk ki, amelyben az általános anamnesztikus információk mellett feljegyeztük az esetlegesen meglévő társbetegségeket, a szájhigiénét és fogazati státuszt jellemző indexeket, illetve a metabolikus kontrollra és a diabétesz terápia jellegére vonatkozó adatokat is (5).

Ha a klinikai vizsgálat alapján indokoltnak tekintettük, a gyermekek további fogászati ellátásra beutalót kaptak a Semmelweis Egyetem Gyermekegyszaki és Fogszabályozási Klinikájára, ahol a kezelést munkacsoportunk tagja végezte el.



9. ábra: Egy Csepp Figyelem Alapítvány Diabétesz Világnapi rendezvényei 2018-2021.

IV.3.2. Szűrővizsgálataink a Semmelweis Egyetem Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinikáján

A COVID-19 pandémia kialakulása után átmenetileg nem kerülhettek megrendezésre a korábban említett páciens rendezvények. Emiatt a szűrővizsgálataink új helyszínen, a Semmelweis Egyetemen folytatódtak tovább.

A 18 éven aluli diabéteszes gyermekek a Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinikára kaptak előzetes előjegyzés alapján időpontot, a felnőtt páciensek pedig a Fogpótlástani Klinikán, illetve az Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikán biztosított szűrővizsgálaton vehettek részt.

Az új helyszínen amellet, hogy a járványügyi helyzetben is jól kontrollált körülményeket, és külön időpontokra történő páciens berendeléseket valósíthattunk meg, lehetőségünk lett bizonyos anyagcsere-paraméterek mérésére és rögzítésére, illetve a szűrésen résztvevők radiológiai diagnosztikájával is módunk nyílt kiegészíteni vizsgálatainkat.

Minden résztvevő a korábban említett dokumentációs módszer után a szűrés eredményei alapján további kezelésekre is kapott időpontot. Minden indokolt esetben

orthopantomogram és laterális kefalogram felvételeket készítettünk, és a gyermekek további fogsabályozási- és gyermekfogászati gondozását is biztosítottuk. Vizsgálataink ezen részén 80 cukorbeteg gyermek vett részt, kefalometriai adataikat pedig 95 krónikus betegséggel nem rendelkező, hasonló korú, a klinikán kezelt gyermekéivel vetettük össze.

Helyszíntől függetlenül feljegyzésre kerültek az alábbi anamnesztikus adatok:

- a résztvevő neme
- kora
- a cukorbetegség fennállási ideje
- egyéb betegség megléte
- családi anamnézisben szerepel-e a diabétesz
- testvérek esetén jelen van-e a cukorbetegség vagy más anyagcserét érintő megbetegedés
- diabétesz terápia jellege, inzulin típusa, illetve használ-e a gyermek vércukormérő szenzort?

A fogazati állapot jellemzése céljából a következő tényezőket vizsgáltuk:

- fogazat jellege
- OHI-S index
- DMF-T index
- egyéb fogazatot érintő számbeli-alaki vagy szerkezeti rendellenesség
- fogsabályozási anomáliák
- volt-e korábban fogsabályozó kezelése?

A metabolikus kontroll jellemzésére rögzítésre kerültek az aktuális vércukorszintek, valamint a legfrissebb laborértékek alapján, illetve beleegyezés esetén a helyben megmért HbA1C és ketontest-szint értékek is. A mérés elvégzésére a 77 Elektronika Kft. SmartTester készülékét használtuk.

Már a pandémia előtti szűrővizsgálati-eredményeink alapján is jelentős különbség mutatkozott a szkeletális és fogazati ortodonciai diszkrepanciák tekintetében a vizsgálati és kontroll csoport között.

Később az egyetemi háttér révén lehetőségünk nyílt ennek a kérdéskörnek a részletesebb feltérképezésére. Precíz és alapos fogsabályozási diagnosztikai módszer elvégzése és az eredmények kiértékelése után már konkrét adatokkal tudtuk alátámasztani a cukorbeteg

gyermeknél megfigyelt ilyen jellegű eltéréseket. A kapott értékeket a nem diabéteszes kontroll populáció gyermekeinek hasonló kefalometriai értékeivel hasonlítottuk össze. A röntgenfelvételek kiértékelését OnyxCeph szoftverrel (Image Instruments, Chemnitz, Németország) végeztük el, Hasund és Ricketts analízise szerint. Minden felvétel esetén két egymástól független kiértékelés adatait használtuk fel, melyek között az eltérés maximálisan elfogadható mértéke $0,5^\circ$ illetve lineáris értékeket esetén legfeljebb 0,5mm voltak.

A vizsgálati és kontroll csoport adatait, és ezeknek a normál értékektől illetve normál tartományoktól való eltéréseit is vizsgáltuk.

Analízisünket Prizma 8.4.2 szoftver (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) segítségével végeztük.

Statisztikai analízisünk során Pearson-féle khí-négyzet próbát végeztünk, szignifikánsnak pedig a $p < 0,05$ alatti adatokat tekintettük.

V. Eredmények

V.1. Szájüregi daganatok és diabétesz összefüggéseinek vizsgálata (21)

Retrospektív időbeli és kóroktani összehasonlítást is végző kutatásunk eredményei több novummal is szolgáltak.

Elsőként kiemelendő a diabétesz és IFG előfordulási gyakoriságának a változása a két vizsgálati időszak között. A közel másfél évtizedes időkülönbség alatt a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján rosszindulatú szájüregi daganat miatt kezelt páciensek körében a DM aránya közel a duplájára 14,6%-ról 26,1%-ra, míg az IFG prevalenciája több, mint a kétszeresére 9,7%-ról 20,8%-ra emelkedett. Ez az eltérés mindkét esetben szignifikáns ($p < 0,05$).

A tumormentes kontrollcsoportban is szignifikáns emelkedést tapasztaltunk, diabéteszes páciensek esetében 5,6%-ról 10,8%-ra ugrott, míg az IFG-sek aránya 5,5%-ról 11,1%-ra növekedett a metabolikus kórképek előfordulási gyakorisága. (1.táblázat)

1.táblázat (21): A diabétesz és az emelkedett éhgyomri vércukorszint előfordulási gyakorisága a daganatos és kontrollcsoportban 15 év távlatában.

	Szájüregi daganatos csoport		Kontrollcsoport	
	1998-2002	2012-2016	1998-2002	2012-2016
DM	14,6%	26,1%	5,6%	10,8%
IFG	9,7%	20,8%	5,5%	11,1%

Összegezve elmondható, hogy a daganatos betegcsoport 46,9%-a ($n=392$) szénhidrát-anyagcsere zavarral rendelkezik, és ez az érték a kontrollcsoportnál megfigyelt IFG és DM összesített 21,9%-os gyakoriságnál szignifikánsan magasabb.

A metabolikus kórképek számának emelkedése részben magyarázható a két vizsgálati periódus közötti átlag-életkor emelkedéssel is. A frissebb kutatás daganatos és diabéteszes pácienseinek 98,5%-os arányban ($n=215$) 2-es típusú diabétesze volt.

Tumorlokalizáció tekintetében is jelentős változásokat tapasztaltunk a diabéteszes és nem diabéteszes daganatos pácienseknél (2.táblázat). Az újabb eredmények szerint az összes

szájüregi rákos eset között 25%-os (n=209) prevalenciával leggyakoribbak az ajak tumoros elváltozásai és a gingiva malignus daganatai jelentős 27,9%-os (n=233) aránnyal. A gingiva mint lokalizáció novum a korábbi adatokhoz viszonyítva. Ennek oka feltehetően a férfi-nő arány kiegyenlítésében keresendő. A tumoros megbetegedések nő pácienseknél túlnyomó többségben a menopauza utáni évtizedekben alakulnak ki, az ösztrogén védőmechanizmusának kiesésével egyrészt túlsúly és ennek következtében inzulinrezisztencia jelenhet meg, másrészt fokozott hajlam alakulhat ki a gingiva gyulladós és daganatos megbetegedéseire is.

Diabéteszes daganatos páciensek körében vezető elváltozásként az ajak és nyelv tumorai szerepeltek 35% (n=76) és 22,1%-os (n=48) gyakorisággal, míg a korábbi vizsgálatok eredményei az ajak-és gingivatumorok voltak az élen.

Ennek oka vélhetően kezeletlen diabétesz esetén kialakuló nyálszekrációs-ráta csökkenés és ennek következményeként gyulladós kórképek kialakulása, melyek remek táptalajai a malignus elváltozásoknak.

2.táblázat (21): Szájüregi daganatok lokalizációja

	Tu. labii	Tu. ling.	Tu. subl.	Tu.ging.	Egyéb	Összesen
Nem DM	133 (21,5%)	112 (18,1%)	139 (22,5%)	190 (30,7%)	44 (7,2%)	618
DM	76 (35%)	48 (22,1%)	28 (12,9%)	43 (19,8%)	22 (10,2%)	217
Összesen	209 (25%)	159 (19,1%)	167 (20%)	233 (27,9%)	67 (8%)	835

A fenti eredmények különösen fontosak tekintve, hogy hazánk daganatos megbetegedésekkel és szájüregi malignus kórképekkel összefüggő morbiditás és mortalitás terén Európában élen jár. Szájüregi daganatok esetén az öt éves túlélési arány kifejezetten kedvezőtlen 50-55% (83).

Egyértelműen levonható a következtetés, hogy a 2-es típusú cukorbetegség és a szénhidrát-háztartás zavarai a daganatos és nem daganatos lakosság körében is robbanásszerűen terjednek, köszönhető ez a mozgásszegény életmódnak és a nyugati életstílusnak.

Mindkét kórkép önmagában is komoly betegségként és rizikóként szerepel, együttes jelenlétük pedig potenciózza az életkilátások romlását.

V.2. Nemzetközi kérdőív- International Dental Journal (7)

Kérdőívünket összesen 307 fő töltötte ki, közülük, 218 fő nő, 89 fő férfi.

A résztvevők földrajzi eloszlását tekintve:

- 50,8% (n=158) európai
- 16,3% (n=50) Közel-Kelet és Észak-Afrika régióiból
- 10,1% (n=31) dél-és közép amerikai
- 8,8% (n=27) afrikai
- 6,8% (n=21) észak-amerikai és karibi térségbeli
- a Csendes-óceán nyugati térségéből a válaszadók 5,6%-a (n=17)

Országokra lebontva a legtöbb válasz, azaz 40% (n=57) Horvátországból, ezután következik Libanon 12,1%-al (n=37), Finnország 9,4%-al (n=29), Magyarország 6,2%-al (n=19) végül Brazília a résztvevők 4,9%-ával (n=15).

A válaszadók 73,6%-a (n=226) nagyvárosi környezetben élő diabéteszes.

A 307 kérdőív kitöltő 85%-a (n=261) 1-es típusú cukorbeteg, míg 15%-uk (n=46) 2-es típusú diabéteszes.

A résztvevők átlag életkora 30,4 év (SD \pm 12,4 év), 47,9%-uk 20-30 év közötti. Kiskorú gyermekek adatait is feljegyeztük vizsgálataink során, fontos azonban, hogy ők csak szülői hozzájárulással és szülői segítséggel vehettek részt a kérdőív kitöltésében.

1	Croatia	57
2	Lebanon	37
3	Finland	29
4	Hungary	19
5	Brazil	15
6	The Czech Republic	14
7	The United Kingdom	12
8	Singapore	10
9	Bosnia and Herzegovina	8
10	Costa Rica	7
11	Mexico	7
12	Kenya	6
13	Guyana	5
14	Sudan	5
15	India	4
16	Kuwait	4
17	South Africa	4
18	Argentina	3
19	Australia	3
20	Serbia	3
21	Slovenia	3
22	The United States	3
23	Cameroon	2
24	Ethiopia	2
25	Gaza Strip	2
26	Mali	2
27	Malta	2
28	Saudi Arabia	2
29	Sweden	2
30	Tanzania	2
31	Uruguay	2
32	Zimbabwe	2
33	Aruba	1
34	Bahrain	1
35	Barbados	1
36	Belize	1
37	Bolivia	1
38	Canada	1
39	Cayman Islands	1
40	Cyprus	1
41	Ecuador	1
42	The Gambia	1
43	Germany	1
44	Greece	1
45	Grenada	1
46	Guinea	1
47	Madagascar	1
48	Moldova	1
49	New Zealand	1
50	Norway	1
51	Pakistan	1
52	Philippines	1
53	Portugal	1
54	Spain	1
55	Swaziland	1
56	Syria	1
57	Thailand	1
58	Uganda	1
59	United Arab Emirates	1
60	Zambia	1

10.ábra (7): A kérdőív kitöltöttségének földrajzi megoszlása.

A kérdőív kitöltőinek 43,6%-a (n=134) magasan iskolázott, egyetemi vagy főiskolai végzettséggel rendelkezik, míg 17,6%-uk (n=54) más felsőfokú tanulmányt folytat vagy befejezett. 99,4% azaz 299 fő pedig legalább középiskolai érettségivel rendelkezik. Ezeket az eredmények következhetnek a kérdőív elérhetőségi formájából is, mivel az interneten, közösségi média felületeken keresztül tették elérhetővé a helyi páciensszervezetek az érdeklődők számára. Főképp ennek tudható be a városi és edukáltabb lakosság magas részvételi aránya. (3.táblázat)

3.táblázat (7): Szociodemográfiai adatok szemléltetése.

	n (%)		
	Nő	Férfi	Összesen
Összesen	218 (71%)	89 (29%)	307 (100%)
Régió			
Európa	103 (66%)	53 (34%)	156 (50,8%)
Közel-Kelet és Észak-Afrika	36 (72%)	14 (28%)	50 (16,3%)
Dél-és Közép-Amerika	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (10,1%)
Afrika	20 (74,1%)	7 (25,9%)	27 (8,8%)
Észak-Amerika és Karib-térség	17 (81%)	4 (19%)	21 (6,8%)
Csendes-óceán nyugati vidéke	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (5,6%)
Délkelet-Ázsia	4 (80%)	1 (20%)	5 (1,6%)
Lakóhely			
Város	161 (71,2%)	65 (28,8%)	226 (73,6%)
Agglomeráció	30 (68,2%)	14 (31,8%)	44 (14,3%)
Vidék	27 (73%)	10 (27%)	37 (12,2%)
Iskolai végzettség			
Egyetem/főiskola	98 (73,1%)	36 (26,9%)	134 (43,6%)
Gimnázium	55 (64,7%)	30 (35,3%)	85 (27,7%)
Felsőfokú képzettség	40 (74,1%)	14 (25,9%)	54 (17,6%)
Középiskola	19 (73,1%)	7 (26,9%)	26 (8,5%)
Általános iskolai végzettség nincs meg	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (1%)
Iskolázatlan	4 (80%)	1 (20%)	5 (1,6%)

Fogazati státuszukat tekintve, a vizsgálat résztvevőinek 91,2%-a (n=280) 20 vagy több foggal, 4,6%-a (n=14) 10-19 saját foggal, míg 1,3%-uk (n=4) 1-9 természetes saját foggal rendelkezik, A válaszadók 2,9%-a (n=9) teljesen fogatlan.

A résztvevők 5,6%-a (n=17) alsó-vagy felső vagy alsó-és felső teljes lemezest kivehető fogpótlást visel, 8,1%-uk (n=25) pedig részleges kivehető fogpótlást.

Válaszadóink közel felénél, 45,3%-nál (n=139) az elmúlt 12 hónapban jelentkezett valamilyen fog eredetű fájdalom vagy más fog eredetű panasz, közülük 46,9% (n=144) látogatta meg fogorvosát az utóbbi 6 hónapban.

A kérdőív kitöltőinek 28,7%-a (n=88) az elmúlt 12 hónapban nem járt fogorvosnál annak ellenére sem, hogy volt fog eredetű panasza.

A vizsgálat résztvevőinek 48,5%-a (n=149) szájszárazságra panaszkodott, a legzavaróbb problémának pedig a kitöltők 32,2%-a (n=99) a fogaik megjelenése miatti önbizalomhiányt vallja. Emellett csupán 28,7%-uk (n=88) számára jelent problémát a foghiányuk következtében fellépő rágási nehézség, tehát elmondható, hogy az esztétikum a foghiány következtében fellépő leggyakoribb zavaró tényező a kérdőív kitöltőinek körében.

A válaszadók 26,4%-a (n=81) saját bevallása szerint szorong ha fogászati ellátásra van szüksége illetve ha fogorvoshoz kell mennie. Körükben szignifikánsan magasabb a nők aránya 86,4%-os aránnyal (n=70). A szignifikancia szintje $p=0,000367$.

Válaszadóink közel felénél, 45,3%-nál (n=139) az elmúlt 12 hónapban jelentkezett valamilyen fog eredetű fájdalom vagy más fogakhoz köthető panasz, közülük 46,9% (n=144) látogatta meg fogorvosát az utóbbi 6 hónapban.

A kérdőív kitöltőinek 28,7%-a (n=88) az elmúlt 12 hónapban nem járt fogorvosnál annak ellenére sem, hogy volt fogászati panasza.

A legtöbb résztvevő, azaz 81,4% (n=250) saját bevallása szerint átlagos, jó vagy nagyon jó fogazattal rendelkezik, a kérdőív kitöltőinek 71,3%-a (n=219) az utóbbi egy évben járt fogorvosnál, túlnyomó többségük pedig az elmúlt 6 hónapban. A féleven belüli fogászati látogatások kétharmada panaszmentes kontroll vagy valamilyen folyamatban lévő de már panaszt nem okozó kezelés folytatása volt.

Sajnálatos módon az 1-es típusú diabéteszes válaszadók 2,3%-a (n=7) még sosem járt fogorvosnál.

Szájhigiénés szokásaikat tekintve a résztvevők 99%-a (n=304) rendszeresen használ fogkefét, 60,3% (n=185) fogselymet, 15,6% (n=48) fogköztisztító kefét, 19,5%-uk (n=60) pedig más szájpolási kiegészítőt is. 12% (n=37) fogselymet és fogköztisztító kefét is rendszeresen használ a fogápolási rutinjának részeként.

Összehasonlítva egy korábbi amerikai kutatással a fogselyem használat a mi válaszadóink között magasabb, hiszen az Egyesült Államokban ez az arány 33% volt a résztvevők körében (106).

Regionálisan egyéb szájápolási szokásokról is nyilatkoztak a válaszadók, 8,5% (n=26) szenet, 7,2% (n=22) miswakot vagy rágópálcát rág rendszeresen.

A fogmosás gyakoriságára adott válaszok szerint a résztvevők 71,3%-a (n=219) legalább kétszer mos fogat naponta, míg 24,8%-uk (n=76) napi egyszer. Az elektromos fogkefe kizárólagos vagy kiegészítő használata 25,1% -nál (n=77) volt jellemző.

Az esetek túlnyomó többségében válaszadóink 67%-a (n=175) fluoridtartalmú fogkrémet használ, 20,5%-ban (n=63) viszont nem tudták, hogy az általuk használt fogkrém tartalmaz-e ilyen összetevőt.

Mindössze a kérdőív kitöltőinek 53,1%-a azaz 163 fő részesült már professzionális szájhigiénés oktatásban (4.táblázat).

4. táblázat (7): A szájüregi egészségre és fogorvosi vizsgálatokon való részvételre vonatkozó adatok.

	Nő	Férfi	Összesen	p érték
Diabétesz típusa				0,5574
T1DM	187 (71,6%)	74 (28,4%)	261 (85%)	
T2DM	31 (67,4%)	15 (32,6%)	46 (15%)	
Fogak száma				0,9701
20 vagy több fog	198 (70,7%)	82 (29,3%)	280 (91,2%)	
10-19 fog	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (4,6%)	
1-9 fog	3 (75%)	1 (25%)	4 (1,3%)	
Nincs saját fog	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (2,9%)	
Kivehető fogpótlás	18 (72,0%)	7 (28%)	25 (8,1%)	0,9094
Felső teljes kivehető fogpótlás	6 (100%)	0 (0%)	6 (2%)	0,8794
Alsó teljes kivehető fogpótlás	6 (75%)	2 (25%)	8 (2,6%)	0,8010
Az elmúlt 12 hónapban észlelt fog eredetű/ szájüreget érintő problémát	106 (76,3%)	33 (23,7%)	139 (45,3%)	0,5450
Rágási nehézség	65 (73,9%)	23 (26,1%)	88 (28,7%)	
Beszédbeli nehézség	36 (63,2%)	21 (36,8%)	57 (18,6%)	
Szájszárazság	110 (73,8%)	39 (26,2%)	149 (48,5%)	
Zavarban volt a fogai miatt	74 (74,7%)	25 (25,3%)	99 (32,2%)	
Csökkent szociális élet	40 (70,2%)	17 (29,8%)	57 (18,6%)	
A legutóbbi fogorvosi látogatás ideje				0,4233
Kevesebb, mint 6 hónap	103 (71,5%)	41 (28,5%)	144 (46,9%)	
6-12 hónap	58 (77,3%)	17 (22,7%)	75 (24,4%)	
1 évnél régebben de 2 éven belül	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (13,7%)	
2 évnél régebben de 5 éven belül	15 (57,7%)	11 (42,3%)	26 (8,5%)	
Legalább 5 éve	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (4,2%)	
Soha	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (2,3%)	
A legutóbbi fogorvosi vizit oka				0,8433
Kontrollvizsgálat	97 (69,8%)	42 (30,2%)	139 (45,3%)	
Megkezdett kezelés folytatása	43 (71,7%)	17 (28,3%)	60 (19,5%)	
Fájdalom	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69 (22,5%)	
Nem emlékszik/ nem tudja	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (4,2%)	
Konzultáció/tanácsadás	19 (73,1%)	7 (26,9%)	26 (8,5%)	
Félelem a fogorvostól	70 (86,4%)	11 (13,6%)	81 (26,4%)	0,000367

A résztvevők életmódbeli és táplálkozási szokásait vizsgálva a következő adatokat kaptuk (5.táblázat):

- 94,8% (n=291) naponta fogyaszt friss gyümölcsöt
- 80,8% (n=248) rendszeresen eszik süteményeket, 76,2% (n=234) pedig édességet
- 31% (n=81) gyakran fogyaszt cukros szénsavas üdítőitalokat, 26,4%-uk (n=81) pedig cukorral issza a kávékat vagy teát
- mindössze 8%-uk dohányzik rendszeresen és 77,2% (n=237) saját elmondása szerint még sosem dohányzott. A korábban említett amerikai kutatás résztvevőinek 19%-a dohányzó volt (106).

- alkoholfogyasztást tekintve a válaszadók 38,8%-a (n=119) nem fogyasztott alkoholtartalmú italt az elmúlt 30 napban, míg 44,3%-uk (n=136) 1-2 italt, addig 3,9% (n=12) 5-nél többször fogyasztott alkoholt az elmúlt hónapban. Az amerikai kutatás résztvevőinek 47,9%-a 4-nél többször vitt be alkoholt a szervezetébe az utóbbi hónapban (106).

5.táblázat (7): Szájápolási és étkezési szokások.

n (%)				
	Nő	Férfi	Összesen	p érték
Fogmosás gyakorisága				0,0833
Naponta legalább kétszer	165 (75,3%)	54 (24,7%)	219 (71,3%)	
Naponta egyszer	48 (63,2%)	28 (36,8%)	76 (24,8%)	
Hetente 2-6 alkalommal	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (2,9%)	
Havonta 2-3 alkalommal	1 (50%)	1 (50%)	2 (0,7%)	
Havonta egyszer	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
Fogápolási eszközök használata				0,7354
Fogkefe	216 (71,1%)	88 (28,9%)	304 (99%)	0,8975
Manuális fogkefe	160 (70,5%)	67 (29,5%)	227 (73,9%)	
Elektromos fogkefe	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (13,7%)	
Mindkettő	26 (74,3%)	9 (25,7%)	35 (11,4%)	
Fogkrém	217 (71,1%)	88 (28,9%)	305 (99,3%)	0,5862
Fluorid tartalmú	153 (71,5%)	61 (28,5%)	214 (69,7%)	
Fluorid mentes	23 (76,7%)	7 (23,3%)	30 (9,8%)	
Nem tudja	42 (66,7%)	21 (33,3%)	63 (20,5%)	
Fa fogpiszkáló	62 (69,7%)	27 (30,3%)	89 (29%)	
Műanyag fogpiszkáló	50 (76,9%)	15 (23,1%)	65 (21,2%)	
Fogselyem	137 (74,1%)	48 (25,9%)	185 (60,3%)	
Szén	21 (80,8%)	5 (19,2%)	26 (8,5%)	
Miswak	16 (72,7%)	6 (27,3%)	22 (7,2%)	
Fogköztisztító kefe	31 (64,6%)	17 (35,4%)	48 (15,6%)	
Egyéb	39 (65,0%)	21 (35,0%)	60 (19,5%)	
Szájhygiénés oktatásban részesült-e	118 (72,4%)	45 (27,6%)	163 (53,1%)	0,5699
Étkezési szokások				0,9846
Friss gyümölcs	207 (95,5%)	84 (94,4%)	291 (94,8%)	
Sütemény	174 (79,8%)	74 (75,5%)	248 (80,8%)	
Cukortartalmú rágógumi	62 (28,4%)	32 (36%)	94 (30,6%)	
Édesség, cukorka	163 (74,8%)	71 (79,8%)	234 (76,2%)	
Alkoholmentes üdítő	136 (62,4%)	58 (65,2%)	194 (63,2%)	
Cukrozott tea	63 (28,9%)	27 (30,3%)	90 (29,3%)	
Cukrozott kávé	58 (26,6%)	23 (25,8%)	81 (26,4%)	
Alkoholfogyasztás az elmúlt 30 napban				0,3012
Nem fogyasztott alkoholt	85 (39,0%)	34 (38,2%)	119 (38,8%)	
1 pohárnál kevesebbet	37 (17%)	10 (11,2%)	47 (15,3%)	
1 alkalommal	31 (14,2%)	7 (7,9%)	38 (12,4%)	
2 alkalommal	31 (14,2%)	20 (22,5%)	51 (16,6%)	
3 alkalommal	16 (7,3%)	8 (9%)	24 (7,8%)	
4 alkalommal	11 (5%)	5 (5,6%)	16 (5,2%)	
5 vagy annál több alkalommal	7 (3,2%)	5 (5,6%)	12 (3,9%)	
Dohányzás				0,7506
Cigaretta	38 (17,4%)	17 (19,1%)	55 (17,9%)	
E - cigaretta	11 (5%)	4 (4,5%)	15 (4,9%)	

V.3. Cukorbeteg gyermekek fogászati szűrővizsgálata (5)

V.3.1. Szűrővizsgálat a diabéteszes páciensrendezvényeken

A 2018-2019-es fogászati szűréseink során 120 diabéteszes gyermek és 78 nem diabéteszes testvér adatait rögzítettük. Összehasonlítottuk a két vizsgálati csoport szájhigiénés paramétereit és fogazati státuszát, illetve a már klinikailag is detektálható fogszabályozási anomáliák meglétét is (6.táblázat).

Legfontosabb eredményeink szerint, a szkeletális ortodonciai eltérések a cukorbeteg pácienscsoport összes fogszabályozási eltérésének 92%-nál, míg a kontroll testvércsoport 76%-nál volt jelen. Tekintve, hogy közeli rokonokról van szó, és a szkeletális eltérésben gyakran genetikai háttér figyelhető meg, ez egy érdekes megfigyelés.

DMF-T értékeik szempontjából mindkét vizsgálati csoport kiemelkedően jól teljesített, az európai korosztályos átlagnak megfelelő indexeket produkáltak, melyek szignifikánsan jobbak, mint a magyar átlag. A DMF-T diabéteszes gyermekeknél 88%-ban (n=106) 3 alatti értéket mutatott, a kontroll csoportnak pedig a 92,3%-nál (n=72). A fogszabályozási anomáliákkal egyidejűleg 1-3 közötti OHI-S értékei voltak a diabéteszes csoport 71,7%-nak (n=86) illetve a kontroll csoport 64%-nak (n=50).

A diabétesz terápia jellegét illető kérdésekre szintén kitértünk a páciensek anamnézise során. A vizsgálati csoport közel fele, 48%-a (n=58) inzulin-pumpa terápián, míg 52%-uk (n=62) inzulin pen terápiában részesült. Az inzulin-pumpával egyidejűleg a gyermekek 47%-a (n=27), míg a pennel ellátott gyermekek csupán 6%-a (n=4) CGM azaz folyamatos glükózsztint-monitorozó szenzort is használt. A pen terápiában részesülő gyermekek 94%-a Humulin R azaz rekombináns humán inzulin felhasználó. A pompa terápiával ellátott gyermekek OHI-S értékei kiemelkedően jók voltak, az egyébként is kisgyermekeknél dicséretes vizsgálati csoport átlagérték 0,7-nek majdnem a felét produkálták, azaz 0,4-es OHI-S értéket (6.táblázat).

Társbetegségek vonatkozásában meglepő eredményeket tapasztaltunk. A cukorbeteg és a kontroll csoport cöliákiára vonatkozó előfordulási gyakorisága messze a magyar és nemzetközi irodalmi adatok feletti értékeket mutatott. Diabétesz esetén az eddigi irodalmi

adatokban 3,5%, a nem diabéteszes lakosság körében pedig 1-2%-os prevalenciát figyelhettünk meg. A vizsgálati csoportunk esetén 15% (n=18), a testvér kontrollcsoport esetén pedig 13% (n=10) volt a szövettanilag vagy antitestvizsgálattal is igazolt cöliákias megbetegedés előfordulási gyakorisága. Mindkét esetben szignifikáns az eltérés az eddigiekhez viszonyítva.

6.táblázat (5): A résztvevők nem szerinti megoszlása és szájhigiénés paraméterei, illetve a diabétesz terápia jellege és a leggyakoribb társbetegség incidenciája.

* félkövér betűtípussal jelölve a szignifikancia (*p <0 ,05).

Vizsgálati paraméterek		T1DM (n = 120)	Kontroll (n = 78)	p érték*
Nem	Nő	68	48	0,496493
	Férfi	52	30	
Átlag életkor		8 (3- 18 év)	8 (3- 18 év)	
Anomália	Ortodonciai	72	50	0,494576
	Szkeletális	66	38	
OHI-S	0	58	50	0,012765
	1	46	22	
	2	18	4	
	3	0	2	
	Átlag	0,7	0,5	
DMF-T index	0	92	50	0,054897
	1	6	14	
	2	4	6	
	3	4	2	
	4	4	2	
	5	2	0	
	6	8	4	
	Átlag	0,83	0,63	
DM terápia	Pen	62	n.a.	
	Pumpa	58	n.a.	
CD	Eredményeink	18 (15%)	10 (13%)	0,031083
	Eddigi irodalmi adatok	3,5%	1%- 2%	

V.3.2. Szűrővizsgálat a Semmelweis Egyetemen

2020-tól kezdve vizsgálataink új irányt vettek. A pandémiás időszak miatt változott a helyszín, emiatt viszont lehetőségünk nyílt új diagnosztikai eljárások elvégzésére is. A korábbi eredményeinkből kiindulva pedig nagyobb hangsúlyt fektettünk az előzőekben kiemelkedőnek mutató értékek és eltérések vizsgálatára.

Kutatásaink ezen szakaszában 80 cukorbeteg gyermek és 95 kontroll páciens adatait vetettük össze. A kontrollcsoportot a Semmelweis Egyetem Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinikáján 2019-2020-ban kezelt gyermekek közül random módon kiválasztott, bármilyen krónikus betegségtől mentes, a vizsgálati csoporthoz hasonló korcsoportú gyermekek adták.

A kontrollcsoport átlag életkora 13,5 év (7-18 év között), nembeli megoszlását tekintve 64,2% (n=61) leány és 35,8%-ban (n=34) fiú gyermekek tették ki.

A vizsgálati csoport átlagéletkora 10,4 év (4-19 év között), nembeli megoszlást tekintve 55% (n=44) és 45% (n=36) a férfi-nő arány. A cukorbetegség fennállási ideje átlagosan 4,4 év (3hónap-13 év). Társbetegségeket tekintve a diabéteszes vizsgálati csoport 22,5%-nak (n=26) cöliákiája volt, 5%-uknál (n=4) laktóz intolerancia, 2 főnél pedig pajzsmirigy betegség volt jelen. 10%-uk (n=8) a testvéreinek cöliákiája, 7,5%-uknak (n=6) pedig szintén diabétesze volt. Érdekeség, hogy egy hármás ikerből 2 gyermek már diagnosztizáltak cukorbeteg és mindhárman cöliákiások.

Metabolikus paramétereiket tekintve elmondható, hogy egy-két kivételtől eltekintve metabolikusan jól kontrollált gyermekekről van szó, átlagos vércukorszint értékük 8,36mmol/L (3,8-20mmol/L), HbA1C szintjük 6,96% (6-12%) ketontest szintjük pedig 0,13 volt. A kiugróan magas 1-1 vércukorszint és HbA1C szint értéket ugyanaz az 1 páciens produkálta. A vizsgálati csoportunk 87,5%-nál (n=70) a HbA1C érték 8 alatti, 52,5%-uk (n=42) esetén pedig 7 alatti (7.táblázat).

7.táblázat (5): A résztvevők metabolikus kontrollját jellemző adatok

Vizsgálati paraméterek	T1DM (n = 80)
Átlag vércukorszint	8,36 mmol/L (3,8-20 mmol/L)
Átlag HbA1C szint	6,96% (6%- 12%)
Ketontest szint	0,13 (0,1- 0,2)

Az egyetemi szűrővizsgálataink diabéteszes vizsgálati csoportjánál az inzulinterápia jellegét is feljegyeztük. 57,5% (n=24) esetben pumpa terápia és egyidejű CGM volt jelen, 42,5%-nál (n=34) pedig pen terápia ami csak 70,6%-ban (n=24) egészült ki vércukorszint-mérő szenzorral.

Pumpa terápiánál a legnépszerűbb inzulintípus az aszpart inzulin volt amit az esetek 52%-ban (n=24), illetve a lispro inzulin melyek 43,5%-ban (n=20) alkalmaztak.

Pen kezelésnél a Humulin R (41,2%, n=14) az Actrapid (35,3%, n=12) illetve a hosszú hatású degludek inzulinok közül a Treshiba (29,5%, n=12) voltak a legnépszerűbbek.

A CGM felhasználók (n=70) 98,5%-a Guardian Connect szenzort (Medtronic, Dublin, Írország) míg 1 fő Freestyle Libre szenzort használt (Abbott Laboratories, Chicage, IL, USA).

Fogazati státuszukat tekintve túlnyomó többségben, 67,5%-os (n=54) arányban voltak a egyes fogazattal rendelkező gyermekek a diabéteszes vizsgálati csoportban.

Szájhigiénéjüket vizsgálva az esetek 85%-ban 1 vagy 1 alatti OHI-S index értékek, fogazati állapotukat figyelembe véve pedig 71,3%-ban 1 vagy 1 alatti DMF-T index értékeket kaptunk (8.táblázat). Ezek értelmében a páciens rendezvényen kapott eredményekkel ennek a vizsgálati csoportnak a szájhigiéné és szájüregi egészségét jellemző paraméterei is kiemelkedően jók, magasan felülmúlják a magyar korcsoportos átlagot (DMF-T 3,8-5) (61).

8.táblázat (5): Az egyetemi vizsgálat résztvevőinek nem szerinti megoszlása és szájhigiénés paraméterei, illetve a diabétesz terápia jellege és a leggyakoribb társbetegség incidenciája.

félkövér betűtípussal jelölve a szignifikancia ($p < 0,05$).

†kizáró ok így nem volt jelen.

Vizsgálati paraméterek		T1DM (n = 80)	Kontroll (n = 95)	p érték*
Nem	Nő	36	61	0,010864
	Férfi	44	34	
Átlag életkor		10,4 (5-18 év)	13,5 (7- 18 év)	
Anomália	Ortodonciai	60	95	0,017086
	Szkeletális	46	38	
OHI-S	0	32	44	0.587905
	1	36	40	
	2	4	6	
	3	8	5	
	Átlag	0,85	0,71	
DMF-T index	0	53	67	0,074063
	1	4	14	
	2	6	5	
	3	6	3	
	4 vagy több	11	6	
	Átlag	1,3	0,6	
DM terápia	Pen	62	n.a.	n.a.
	Pumpa	58	n.a.	
CD	Eredményeink	18 (22,5%)	0†	
	Eddigi irodalmi adatok	3,5%		

A cukorbeteg vizsgálati pácienscsoport 75%-nál (n=60) már a klinikai vizsgálat alapján is vélelmezhető volt, hogy súlyos fogszabályozási anomáliával állunk szemben. Mind a vizsgálati, mind a kontroll csoport esetében az ortodontiai diagnosztikához elengedhetetlen teleröntgen felvételeket készítettünk, majd ezeket a felvételeket OnyxCeph program segítségével Hasund és Ricketts analízis alapján kiértékeljük. Összevetettük a cukorbeteg és a kontroll csoport ugyanazon diagnosztikai paramétereit és vizsgáltuk az esetleges előforduló eltérések mértékét a normál értékekhez és normál tartományokhoz viszonyítva. Eredményeinket a 9. és 10. táblázat foglalja össze.

9. táblázat (5): 5 és 10%-os szórási tartományba eső gyermekek aránya a vizsgálati és kontroll csoportban.

SNA, sella–nasion–A point angle, sella-nasion -A pont szöge; SNB, sella–nasion–B point angle, sella-nasion-B pont szöge

ML, mandibular jaw baseline, mandibula bázisa; NL, maxillary jaw baseline, maxilla bázisa; NSL, anterior cranial baseline, elülső koponyaalap bázisa;

félkövér betűtípussal jelölve a szignifikancia. ($p < 0,05$).

Normál érték/tartomány	T1DM (n = 80)				Kontroll (n = 95)				p érték*
	Alacsonyabb, mint a normál érték		Magasabb, mint a normál érték		Alacsonyabb, mint a normál érték		Magasabb, mint a normál érték		
Kefalometriai normál érték	>5% csökkent	>10% csökkent	>5% emelkedett	>10% emelkedett	>5% csökkent	>10% csökkent	>5% emelkedett	>10% emelkedett	
SNA (82°)	21 (26%)	14 (17,5%)	12 (15%)	0	7 (7,4%)	1 (1,1%)	17 (17,9%)	2 (2,1%)	0,000719
SNB (80°)	24 (30%)	6 (7,5%)	3 (3,8%)	0	26 (27,4%)	5 (5,3%)	7 (7,4%)	3 (3,2%)	0,266668 (n.s.)
NL-ML (23,5°)	56 (70%)	50 (62,5%)	12 (15%)	8 (10%)	55 (57,9%)	40 (42,1%)	31 (32,6%)	23 (24,2%)	0,001856
NL-NSL (8,5°)	12 (15%)	8 (10%)	62 (77,5%)	59 (73,8%)	18 (18,9%)	16 (16,8%)	67 (70,5%)	62 (65,2%)	0,465233 (n.s.)
ML-NSL (32°)	38 (47,5%)	30 (37,5%)	30 (37,5%)	12 (15%)	33 (34,7%)	23 (24,2%)	45 (47,4%)	40 (42,1%)	0,001267
Gonion szög (126°)	27 (33,8%)	3 (3,8%)	12 (15%)	0	19 (20%)	6 (6,3%)	15 (15,8%)	2 (2,1%)	0,193107 (n.s.)

10.táblázat (5): Az adott kefalometriai normálértékekhez/normálérték-tartományokhoz viszonyított eltérések a vizsgálati és kontroll csoportban.

AFH, anterior facial height, elülső arcmagasság; IMPA, incisor mandibular plane angle, alsó metszőfog tengelyállása; PFH, posterior facial height, hátsó arcmagasság;

félkövér betűtípussal jelölve a szignifikancia. ($p < 0,05$).

Normál érték/tartomány	T1DM (n = 80)			Kontroll (n = 95)			p érték*
	Alacsonyabb, mint a normál érték	Magasabb, mint a normál érték	Normál értéktartományban	Alacsonyabb, mint a normál érték	Magasabb, mint a normál érték	Normál értéktartományban	
Wits érték (0- 2 mm)	36 (45%)	24 (30%)	20 (25%)	33 (34,7%)	25 (26,3%)	37 (38,9%)	0,137764 (n.s.)
PFH/AFH (59%- 63%)	6 (7,5%)	64 (80%)	10 (12,5%)	6 (6,3%)	53 (55,8%)	36 (37,9%)	0,000692
Alsó arcmagasság ($45^\circ \pm 4^\circ$)	33 (41,3%)	6 (7,5%)	41 (51,3%)	11 (11,6%)	15 (15,8%)	69 (72,6%)	0,000029
Interincizális szög ($130^\circ - 150^\circ$)	59 (73,8%)	6 (7,5%)	15 (18,8%)	40 (42,1%)	6 (6,3%)	49 (51,6%)	0,000034
IMPA ($90^\circ \pm 5^\circ$)	3 (3,8%)	44 (55%)	33 (41,3%)	15 (15,8%)	38 (40%)	42 (44,2%)	0,015809
Arctengely ($90^\circ \pm 3,5^\circ$)	16 (20%)	16 (20%)	48 (60%)	23 (24,2%)	15 (15,8%)	57 (60%)	0,677018 (n.s.)
Y tengely ($53^\circ - 66^\circ$)	0	0	80 (100%)	5 (5,3%)	0	90 (94,7%)	

A 9. táblázat szemlélteti, hogy az ott megadott kefalometriai paraméterekhez képest 5% és 10% szórási tartományokba soroltuk a vizsgálati és kontrollcsoportnál kapott értékeket így látható, hogy alul-vagy túlfejltség, illetve mennyire drámai eltérés jellemző egy-egy paraméter esetén a diabéteszes és kontroll eseteknél.

Az 10. táblázatba a normál tartományok alapján értelmezett ortodonciai és kefalometria szögeket és lineáris értékeket tettük, itt a szemléltetést a normál tartománynak való megfelelés vagy az ez alatti illetve e feletti értékek szolgálják.

Diabéteszes gyermekek esetében a csökkent SNA és SNB értékek (26% és 30%) voltak gyakoribbak, míg a kontrollcsoportnál a megemelkedett SNA (17,9%) és csökkent SNB (27,4%) értékeket figyelhettünk meg túlnyomó többségben.

NL-ML szögértékeket vizsgálva a diabéteszes gyermekek 70%-nál a kontrollok 57,9%-nál a normál értékhez viszonyítva csökkenést tapasztaltunk, míg NL-NSL mindkét csoportban az emelkedett értékek fordultak elő a leggyakrabban (70,5% kontroll, 77,5% a diabéteszes csoport esetén).

ML-NSL szöget tekintve a cukorbeteg gyermekek esetében 47,5%-os gyakorisággal csökkenést, míg a kontrollcsoportban 47,4%-ban emelkedett szögértékeket figyelhettünk meg.

A Gonion szög értéke mindkét csoportban jellemzően emelkedett volt (vizsgálati csoport 33,8%, kontroll csoport 20%).

A Wits értéket vizsgálva a cukorbeteg csoportnál leggyakrabban, azaz 45%-ban csökkent, tehát 0mm alatti értékeket kaptunk, a kontrollcsoportnál csökkenést 34,7%-uknál tapasztaltunk, azonban 39%-ban az ő értékeik a normál tartományban mozogtak 0-2mm között.

A PFH/AFH arány a diabéteszes csoport 80%-nál a normál tartomány feletti volt, a kontroll gyermekeknél ezt csak 55,8%-ban haladta meg.

Az alsó arcmagasságot vizsgálva a cukorbeteg pácienseink 41,3%-ban csökkent alsó arcmagassággal rendelkeztek, míg a kontroll gyermekek legtöbbször, 72,6%-ban a normál tartományon belül maradtak ugyanennél az értéknél.

VI. Megbeszélés

A cukorbetegség szájúregi szövődményei főleg hosszú fennállási idő után és általában nem megfelelő metabolikus kontroll esetén alakulhatnak ki nagy eséllyel. Kiemelten fontos figyelni a diabéteszes gyermekekre, hiszen ők hosszú éveken át kénytelenek együtt élni ezzel a krónikus megbetegedéssel, így náluk a hosszú távú szövődmények kialakulásának az esélye is megnő.

A megfelelő vércukorértékek mellett be kell építenünk mind a felnőttek mind a gyermekek rutinjába az évenkénti fogászati szűrővizsgálatokat. Manapság hazánkban sajnos a prevenció az egészségügynek csak egy elenyésző részét teszi ki, pedig megfelelő páciens-educációval és motiváltsággal elkerülhetőek lennének a súlyos és sokszor fatális szövődmények.

Kutatómunkám elsőszámú célja a prevenció és a megelőzés fogászati és általános egészségre gyakorolt jelentőségének a kihangsúlyozása, hiszen az átlag lakosságot tekintve is rosszul szerepel hazánk a fog-és szájbetegségek tekintetében.

Prevenációs célt szolgálhat egy fogszabályozó kezelés is, hiszen a rágóapparátus helyreállításával és a torlódások illetve résségek megszüntetésével a karieszpredilekciós helyek száma hosszútávon csökkenthető. Ennek nyilván elengedhetetlen része a kooperáló és motivált páciens aki a fogszabályozó készülék miatt átmenetileg megnehezített fogtisztítási körülmények között is helyt áll, és a megfelelő szájhygiéniát a kezelés végeztével is fenntartja.

Köztudott tény, hogy cukorbetegség esetén gyakoriak az éjszakai hipoglikémiás rosszulletek, azonban azzal már kevesebben vannak tisztában, hogy ennek milyen káros hatásai lehetnek a fogazatra.

Fogorvosként fontos szerepünk van pácienseink tájékoztatásában és a szájúregi egészség fenntartásában. Az éjszakai csökkent nyáltermelés gyorsan felszívódó szénhidrátok bevitelével kombinálva és elégtelen karieszprevencióval egyenes úton fogszuvasodás és fogágybetegség kialakulásához vezet. Egy-egy éjszakai rosszullet után sokszor a fogmosás már nem kivitelezhető, főleg kisgyermekek esetén. Sokat tehetnek azonban a fogazat épségének megőrzéséért és a szájúregi pH kiegyensúlyozásáért ha fluoridtartalmú szájvízzel öblögetnek étkezés után mielőtt visszafeküdnének aludni.

A diabétesz társbetegségei úgy, mint a mi gyermekkutatásunk esetén szignifikáns gyakorisággal előforduló cöliákia, kiemelt figyelmet igényelnek a későbbiekben prognosztikai faktorként is, hiszen az egyik autoimmun betegség akár előre is jelezheti a másik kialakulását (107-110).

Fontos felhívni a figyelmet a diabétesz súlyos, sokszor fatális kimenetelű társbetegségeire. Kutatásaink egyértelmű összefüggést állapítottak meg az inzulinrezisztens állapotok, a diabétesz és a szájüregi daganatok kialakulása között (21). Egyértelmű, hogy bizonyos, az előzőekben részletesen ismertetett anyagcsere-utakon keresztül a tartósan fennálló hiperglikémia elősegíti a tumorok szóródását, és potenciózza a daganatos sejtek proliferációját. Ennek következtében metabolikusan nem megfelelően kontrollált diabéteszes egyéneknél tumoros betegség esetén a morbiditás és mortalitás szignifikánsan emelkedett a nem diabéteszes és vércukorháztartás szempontjából egészségesnek tekinthető, de tumoros páciensekkel összehasonlítva.

Retrospektív kutatásunk arra a tényre is rávilágított, hogy szignifikánsan emelkedett a nők aránya a másfél évtizeddel korábbi adatokhoz hasonlítva, illetve növekvő tendenciát mutat a cukorbeteg vagy szénhidrát-anyagcsere zavarral rendelkezők száma a daganatos és nem daganatos lakosság körében egyaránt.

A diabéteszes tumoros esetek számának növekedésének tudható be az a tény is, hogy a leggyakoribb tumorlokalizációk a szájüregben 15 év távlatában változtak, előtérbe kerültek a nyálmirigyben gazdagabb régiók. Ennek oka vélhetően a hiperglikémia okozta csökkent nyálszekrécióban és a következményes krónikus gyulladások talaján kialakuló rosszindulatú elváltozásokban keresendő, emellett jelentősen hozzájárul nyálban jelenlévő emelkedett glükóztartalom is, amely a tumorsejtek proliferációját is elősegíti (21).

Nemzetközileg is jelentős kérdőívünk a diabéteszes egyének egészségtudatosságával és szájápolási- illetve táplálkozási szokásaival kapcsolatban megmutatta, hogy az 1-es típusú cukorbeteg egy motivált és az átlaghoz viszonyítva egészségtudatos populációt képviselnek.

A vizsgálat résztvevői más hasonló kutatásokkal összevetve is rendszeres fogorvosi látogatásokról számoltak be, egészségesen táplálkoznak és túlnyomórészt káros szenvedélyektől mentesen élnek (7).

Habár a kérdőív kitöltői fejlett országokban, nagyvárosokban élnek és magasan iskolázottak, relatíve kevesen részesültek professzionális szájhigiénés oktatásban. Ez is erősíti a korábbi kutatásaink konklúzióit, miszerint 1-es típusú diabéteszesként túlnyomórészt nyitott, és fogékony páciensekről lévén szó, fontos a prevencióss tevékenységre nagyobb hangsúlyt fektetnünk hiszen így megelőzhetőek a fogazatot és az egészségzajüregek érintő szövődmények (7).

Azonban ez a tudatosság fejleszthető, amivel a cukorbetegket ellátó egészségügyi-és szociális rendszernek élnie kell. Az eddigiek során egyértelmű, hogy a kezeletlen és metabolikusan rosszul kontrollált diabétesz hosszú távon testszerte többféle szervrendszert érintő szövődményeket okozhat. Fontos nyomatékosítanunk a rendszeres évenkénti és nem csak akut panasz esetén előforduló fogászati szűrővizsgálatok fontosságát, hiszen így a későbbi súlyosabb gyulladással és rosszindulatú kórképek kialakulása megelőzhető, vagy könnyebben kezelhető lesz.

VII. Következtetések

Az eddig leírtak alapján megerősítést kapott, hogy egyértelmű kapcsolat áll fenn a cukorbetegség és az egész szájüreg egészsége között, legyen szó egy akut- vagy krónikus gyulladásról, vagy akár rosszindulatú elváltozásokról. Mint minden betegség esetén itt is a kórképek kialakulásának a megelőzése az elsődleges cél, ennek sikertelensége esetén pedig a korai diagnózis a következő módszer, amellyel kiküszöbölhetőek a rövid-és hosszútávú szövődmények és a kedvezőtlen prognózis.

Valamennyi vizsgálatunk arra mutat rá, hogy az 1-es típusú diabéteszes páciensek egy egészségtudatos betegkör, akiknél önhibájukon kívül alakult ki ez a krónikus metabolikus betegség, éppen ezért megtesznek mindent az egészségük további megóvása érdekében. A prevenció fő eszköze az edukáció, és a figyelemfelhívás a rendszeres fogászati kontrollokon való részvételre, illetve panasz esetén a korai fogorvoslátogatásra.

A cukorbeteg gyermekek kiemelt rizikócsoporthoz tartoznak a szövődmények kialakulása szempontjából, hiszen hosszú évtizedeken át kénytelenek együtt élni a diabéteszrel és emiatt megváltozott életmódjukkal. Speciálisan a gyermekekre jellemző tényező a fiatal koruk és emiatt nehezebb együttműködésük, vagy éppen a későbbi kamaszkori pszichoszociális fejlődéssel összeköthető kooperációs nehézségek adják.

Fontos az orvoskollégák és a cukorbeteg gondozásában részvevő szak-és szociális dolgozók együttműködése a komplex- és interdiszciplináris ellátás, a gondozás és utókövetés szempontjából.

Kutatásaink legfontosabb konklúziói:

- a daganatos és nem tumoros kontrollcsoportban másfél évtized távlatában közel kétszeresére emelkedett a cukorbeteg és emelkedett éhgyomri vércukorszinttel rendelkezők száma
- a malignómákkal küzdők körében szignifikánsan megemelkedett a nők száma, a férfi:nő arány közel 1:1 míg a korábbi kutatásokban ez 3:1 volt
- a szájüregi daganatos kórképek lokalizációjában bekövetkezett változás a diabéteszes esetek emelkedett számával és a nők megnövekedett jelenlétével magyarázható

- a cukorbeteg gyermekek esetében bizonyos kefalometriai paraméterek szignifikánsan gyakrabban eltértek a normál tartományoktól, mint a nem diabéteszes kontroll csoport esetén
- a cöliákia kiemelkedően magas aránya a cukorbeteg és a nem diabéteszes testvér csoportban a magyar-és nemzetközi irodalmi adatok feletti értékeket mutat. Ez alapján is megerősítést nyert, hogy egy már kialakult autoimmun betegség, illetve ezeknek a családi halmozódása növeli az esélyét egyéb autoimmun kórképek kialakulásának. A szignifikáns nemzetközi különbségek oka feltehetően a hazai és nemzetközi diagnosztikai kritériumok között differenciákban keresendő.

VIII. Összefoglaló

Kutatásaink célja a cukorbeteg páciensek szájüregi egészségi állapotának felmérése, prevenciók tevékenység végzése, és a cukorbeteg résztvevők edukációja.

Retrospektív vizsgálatunk szignifikáns összefüggésekre világított rá a szájüregi malignus kórképek, és a diabétesz között. 15 év távlatában változott a tumoros elváltozások lokalizáció szerinti gyakorisága, és jelentősen emelkedett a daganatos nőbetegek száma. A cukorbetegség incidenciája szignifikáns növekedést mutat a kontroll és a szájüregi rákos vizsgálati csoportban egyaránt. Diabétesz esetén a rosszindulatú elváltozások progressziója fokozott, így a morbiditási és mortalitási mutatók is rosszabbak, mint a nem diabéteszes daganatos betegeknél.

Nemzetközi kérdőívünk a cukorbeteg szájüregi egészségükkel kapcsolatos tájékozottságát, egészségtudatosságukat, illetve állapotukkal összefüggő ismereteiket hivatott felmérni. A résztvevők túlnyomórészt urbanizált környezetben élő és magasan iskolázott egyének, akik többségében egészségük jobbá tételére nyitottak, azonban kevesen részesültek professzionális szájhigiénés oktatásban. Ez is felhívja a figyelmet a prevenció és tájékoztatás fontosságára.

A cukorbeteg gyermekek fogazati állapotát és kefalometriai eltéréseit vizsgáló kutatásunk során kiemelkedően jó szájhigiénés paramétereket találtunk, vizsgálati csoportunk magasan felülmúlta a magyar korosztályos átlagot. Az eddigi irodalmi adatokhoz viszonyítva, szignifikánsan magas cöliákia incidenciát találtunk a diabéteszes és a testvér-csoportban egyaránt.

Lateralis kefalogram felvételeiket hasonló korú, metabolikus betegségektől mentes gyermekekével vetettük össze. Bizonyos szkeletális orthodontiai eltérések többségben voltak a cukorbeteg vizsgálati csoportunkban, míg a kontrollcsoportban ritkábban és jellemzően inkább 1-1 átlagtól kiugróan eltérő méretet figyelhattunk meg.

Megfelelő metabolikus kontroll és HbA1C szint esetén hosszútávon nem nagyobb a szájüregi szövődmények kialakulási esélye, mint a nem diabéteszes populáció esetén. Ezért fontos, hogy a cukorbeteg rendszeresen részt vegyenek fogászati szűréseken úgy, mint más eddig kötelezően előírt prevenciót szolgáló egészségügyi vizsgálaton. Kiemelten fontos a diabéteszes gyermekekre odafigyelnünk, hiszen nekik több évtizeden át kell együtt élniük a diabéteszsel és nem megfelelő odafigyelés esetén annak szövődményeivel.

IX. Summary

Our studies aimed to enhance the importance of the education and prevention of the early and late complications of diabetes mellitus.

The results of our retrospective study show a significant relationship between insulin resistance, diabetes mellitus and the frequency of oral and maxillofacial tumors.

Hiperglycemia helps tumorous proliferation as elevated blood glucose level promotes cell metabolism, and glycation end products facilitate progression and metastasis formation.

The portion of female to male cancer patients compared to the data 15 years before elevated, and the most frequent location changed as well.

Our survey study results investigated for oral health knowledge of people living with type 1 diabetes mellitus. We asked for oral hygiene habits, the regularity of dental visits, oral health status and awareness and eating habits.

We compared our data to an American and British study. Overall the participants were from primarily urban regions, and they were well educated as most of them had university or high school education. Their health consciousness and oral healthcare habits were similar to or better than the UK and US studies' results.

The third aspect of this dissertation is about the oral health status of children living with type 1 diabetes mellitus. We examined the dental and orthodontic status of T1DM children and compared the data to their non diabetic siblings and to randomly chosen healthy children treated at the Department of Paediatric Dentistry and Orthodontics, Semmelweis University. The type 1 diabetes group had outrageous oral health and health awareness. We made lateral cephalogram x-rays and found that some skeletal discrepancies were way more frequent among type 1 diabetes children than in the case of non-diabetic controls.

It is essential to educate people, especially children living with type 1 diabetes mellitus, as they have to live with this chronic metabolic disease for decades, ideally without complications. Healthcare education, annual screenings, and prevention are the key to get along without severe complications of diabetes mellitus. People with type 1 diabetes are motivated and cooperating, so we should give them the chance to make their life healthier by helping them with healthcare education, screenings and treatment.

X. Irodalomjegyzék

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Halmos T, Jermendy GY: Diabetes mellitus- Elmélet és klinikum. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002; 29-53, 141-143.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster J: Robbins: A patológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2009; 860-872.
4. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
5. Banyai D, Vegh D, Vegh A, Ujpal M, Payer M, Biczó Z, Triebel Z, Mukaddam K, Herber V, Jakse N, Nemeth Z, Hermann P, Rozsa N. Oral Health Status of Children Living with Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1).
6. Rami-Merhar B, Frohlich-Reiterer E, Hofer SE. [Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):85-90.
7. Banyai D, Vegh A, Biczó Z, Barone MTU, Hegedus T, Vegh D. Oral Health Knowledge and Habits of People With Type 1 and Type 2 Diabetes. Int Dent J. 2022;72(3):407-13.
8. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.
9. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, Ilonen J, Knip M, Hyoty H. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. Ann Med. 2005;37(1):67-72.
10. Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, Becker DJ, Rodriguez H, Moran A, Gitelman SE, Redondo MJ, Type 1 Diabetes TrialNet Study G. Excess BMI in Childhood: A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development? Diabetes Care. 2017;40(5):698-701.
11. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387(10035):2340-8.
12. Chobot A, Polanska J, Brandt A, Deja G, Glowinska-Olszewska B, Pilecki O, Szadkowska A, Mysliwiec M, Jarosz-Chobot P. Updated 24-year trend of Type 1 diabetes

incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabet Med.* 2017;34(9):1252-8.

13. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics C. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes.* 2011;60(3):1045-9.

14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.

15. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S66-S76.

16. Cheung NW, Conn JJ, d'Emden MC, Gunton JE, Jenkins AJ, Ross GP, Sinha AK, Andrikopoulos S, Colagiuri S, Twigg SM, Australian Diabetes S. Position statement of the Australian Diabetes Society: individualisation of glycated haemoglobin targets for adults with diabetes mellitus. *Med J Aust.* 2009;191(6):339-44.

17. Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zagrean AM, Zagrean L. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016;9(2):120-5.

18. Ziebolz D, Bauwe I, Schmidt J, Kottmann T, Rinke S, Schmalz G. Diabetes Screening in Dental Practice Using the Find-Risk Questionnaire - A Practice-based Pilot Study. *Oral Health Prev Dent.* 2019;17(2):147-56.

19. Nather A, Cao S, Chen JLW, Low AY. Prevention of diabetic foot complications. *Singapore Med J.* 2018;59(6):291-4.

20. Bimstein E, Zangen D, Abedrahim W, Katz J. Type 1 Diabetes Mellitus (Juvenile Diabetes) - A Review for the Pediatric Oral Health Provider. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(6):417-23.

21. Banyai D, Vegh D, Vaszilko M, Vegh A, Acs L, Rozsa N, Hermann P, Nemeth Z, Ujpal M. [Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary]. *Orv Hetil.* 2018;159(20):803-7.

22. Cianfarani S, Bonfanti R, Bitti ML, Germani D, Boemi S, Chiumello G, Boscherini B. Growth and insulin-like growth factors (IGFs) in children with insulin-

dependent diabetes mellitus at the onset of disease: evidence for normal growth, age dependency of the IGF system alterations, and presence of a small (approximately 18-kilodalton) IGF-binding protein-3 fragment in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4162-7.

23. Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res.* 1995;38(4):607-11.

24. Radetti G, Paganini C, Antoniazzi F, Pasquino B, Valentini R, Gentili L, Tato L. Growth Hormone-Binding Proteins, IGF-I and IGF-Binding Proteins in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes mellitus. *Hormone Research in Paediatrics.* 1997;47(3):110-5.

25. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1994;11(2):182-7.

26. Boggetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1226-9.

27. Jos J, Meteyer I, Farkas D, Oberkampf B. [Growth of children with insulin-dependent diabetes. Study of 104 cases]. *Arch Pediatr.* 1996;3(3):218-26.

28. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34:13-21.

29. El-Bialy T, Aboul-Azm SF, El-Sakhawy M. Study of craniofacial morphology and skeletal maturation in juvenile diabetics (Type I). *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;118(2):189-95.

30. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:127589.

31. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ.* 2006;175(2):165-70.

32. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1553-78.

33. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):481-97.

34. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, Bougneres P, Bach JF. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2242-50.
35. Devendra D, Eisenbarth GS. 17. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S624-36.
36. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, Rainbow DB, Hunter KM, Smith AN, Di Genova G, Herr MH, Dahlman I, Payne F, Smyth D, Lowe C, Twells RC, Howlett S, Healy B, Nutland S, Rance HE, Everett V, Smink LJ, Lam AC, Cordell HJ, Walker NM, Bordin C, Hulme J, Motzo C, Cucca F, Hess JF, Metzker ML, Rogers J, Gregory S, Allahabadia A, Nithiyanthan R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bingley P, Gillespie KM, Undlien DE, Ronningen KS, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Maxwell AP, Carson DJ, Patterson CC, Franklyn JA, Clayton DG, Peterson LB, Wicker LS, Todd JA, Gough SC. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003;423(6939):506-11.
37. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, Pritchard LE, Cucca F, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet.* 1998;19(3):297-300.
38. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, Johnson L, Pinchuk L, Spielman RS, Todd JA, Concannon P. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):820-30.
39. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B, Mitra M, Farmer J, Williams SR, Cox NJ, Bell GI, Risch N, Spielman RS. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1998;19(3):292-6.
40. Atabani SF, Thio CL, Divanovic S, Trompette A, Belkaid Y, Thomas DL, Karp CL. Association of CTLA4 polymorphism with regulatory T cell frequency. *Eur J Immunol.* 2005;35(7):2157-62.
41. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, MacMurray J, Meloni GF, Lucarelli P, Pellecchia M, Eisenbarth GS, Comings D,

Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004;36(4):337-8.

42. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, Vella A, Nutland S, Rance HE, Maier L, Barratt BJ, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Dunger DB, Widmer B, Strachan DP, Ring SM, Walker N, Clayton DG, Twells RC, Gough SC, Todd JA. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes.* 2004;53(11):3020-3.

43. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia.* 2002;45(4):588-94.

44. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:74-80.

45. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2849-50.

46. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2331-9.

47. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):146-56.

48. <https://semmelweis.hu/gyogyszertar/files/2017/12/Diabetes-II.pdf> [

49. www.mysugr.com/de/blog/smart-pens-als-old-school-diabetikerin-zwischen-cyborgs/ [

50. www.simplemost.com/i-wore-my-sons-insulin-pump-for-a-week-and-heres-what-i-learned-about-living-with-type-1-diabetes/ [

51. <https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ENDO%2F129862>

[

52. <https://www.diabetes.co.uk/blood-glucose-meters/blood-glucose-meter-accuracy.html>

[

53. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:56.

54. 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. 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*. 2008;31(8):1679-85.

55. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, Holt PJ. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28(10):1144-53.

56. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. 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*. 2012;12:23.

57. www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/diabetes-complications [

58. 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*. 2017.

59. 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.

60. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I,

Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vacarro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL,

Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.

61. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabe E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, Murray CJ. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 2013;92(7):592-7.

62. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007;369(9555):51-9.

63. Cao X, Wang D, Zhou J, Yuan H, Chen Z. Relationship between dental caries and metabolic syndrome among 13 998 middle-aged urban Chinese. *J Diabetes*. 2017;9(4):378-85.

64. Yonekura S, Usui M, Murano S. Association between numbers of decayed teeth and HbA1c in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci*. 2017;122(2):108-13.

65. Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Nederfors T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res*. 2002;36(1):31-5.

66. Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:379626.

67. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015;86(5):611-22.
68. Wahlin A, Papias A, Jansson H, Norderyd O. Secular trends over 40 years of periodontal health and disease in individuals aged 20-80 years in Jonkoping, Sweden: Repeated cross-sectional studies. *J Clin Periodontol.* 2018;45(9):1016-24.
69. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-34.
70. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):320-5.
71. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodontal Res.* 2013;48(3):293-301.
72. Araujo AA, Souza TO, Moura LM, Brito GA, Aragao KS, Araujo LS, Medeiros CA, Alves MS, Araujo RF, Jr. Effect of telmisartan on levels of IL-1, TNF-alpha, down-regulated COX-2, MMP-2, MMP-9 and RANKL/RANK in an experimental periodontitis model. *J Clin Periodontol.* 2013;40(12):1104-11.
73. Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 1993;7(1):57-62.
74. Mozaffari MS, Abdelsayed R, Zakhary I, El-Salanty M, Liu JY, Wimborne H, El-Marakby A. Submandibular gland and caries susceptibility in the obese Zucker rat. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(2):194-200.
75. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(9):1279-86.
76. Suba ZS: *Orális és maxillofaciális patológia.* Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011; 153-173, 187-199.
77. Mozaffari HR, Sharifi R, Sadeghi M. Prevalence of Oral Lichen Planus in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis Study. *Acta Inform Med.* 2016;24(6):390-3.

78. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):320-6.
79. Tulassay ZS, Békési G, Rácz K: *A belgyógyászat alapjai fogorvosok számára.* Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2014; 145-147, 427-430.
80. Kadir T, Pisiriciler R, Akyuz S, Yarat A, Emekli N, Ipbuker A. 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.* 2002;29(5):452-7.
81. <https://www.szszbmk.hu/konyvtar/pdf/jotudni/egfe20175845975.pdf> [
82. Taslim S, Tai ES. The relevance of the metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singap.* 2009;38(1):29-5.
83. Dobrossy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol.* 2002;3(6):374-81.
84. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(9):525-32.
85. Hofseth LJ, Hussain SP, Wogan GN, Harris CC. Nitric oxide in cancer and chemoprevention. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(8):955-68.
86. Barabás J, Orosz M: *Szájsebészet és fogászat- Általános orvosok és orvostanhallgatók számára.* Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, Budapest, 2012; 192-193.
87. Ujpal M, Matos O, Bibok G, Szabo G. [Incidence of diabetes mellitus in patients with malignant tumors of the oral cavity]. *Orv Hetil.* 2002;143(49):2731-3.
88. Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szigeti K, Szabo G, Suba Z. [Diabetes mellitus and tumors of the oral cavity--epidemiologic correlations]. *Orv Hetil.* 2004;145(14):755-9.
89. Suba Z, Barabas J, Takacs D, Szabo G, Ujpal M. [Epidemiological correlations of insulin resistance and salivary gland tumors]. *Orv Hetil.* 2005;146(33):1727-32.
90. Chang CC, Lin MS, Chen YT, Tu LT, Jane SW, Chen MY. Metabolic syndrome and health-related behaviours associated with pre-oral cancerous lesions among adults

aged 20-80 years in Yunlin County, Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008788.

91. Suba Z, Barabas J, Szabo G, Takacs D, Ujpal M. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care*. 2005;28(1):228.

92. Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care*. 2004;27(3):770-4.

93. Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2175-83.

94. Ujpal M, Barabas J, Kovalszky I, Szabo G, Nemeth Z, Gabris K, Suba Z. 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*. 2007;65(3):452-6.

95. Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol*. 2015;51(4):332-40.

96. Tseng KS, Lin C, Lin YS, Weng SF. Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(8):746-53.

97. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. 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*. 2000;89(5):570-6.

98. Suba Z, Ujpal M. Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer. *Fogorv Sz*. 2007;100(5):250-7, 43-9.

99. Bhawal UK, Ozaki Y, Nishimura M, Sugiyama M, Sasahira T, Nomura Y, Sato F, Fujimoto K, Sasaki N, Ikeda MA, Tsuji K, Kuniyasu H, Kato Y. Association of expression of receptor for advanced glycation end products and invasive activity of oral squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2005;69(3):246-55.

100. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis--a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:82-9.

101. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 2:1-5.
102. 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. Elevated Level of Circulating Platelet-derived Microparticles in Oral Cancer. *J Dent Res.* 2016;95(1):87-93.
103. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(3):291-305.
104. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Toyry J, Collin P, Koivisto AM, Viinamaki H, Meurman JH. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(3):299-305.
105. Uemura M, Toda I, Kawashima W, Yoshimoto G, Fang YR, Xu YJ, Liu Y, Zhang L, Takemura A. Morphological Study of the Articular Disc and Capillary of the Retrodiscal Tissue in a Type 2 Spontaneous Diabetes Mellitus Rat Model. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2016;92(3-4):53-9.
106. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(9):1333-41.
107. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncone R, Franzese A. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 2012;38:10.
108. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, Simmons JH, Holman N, Tham E, Frohlich-Reiterer E, DuBose S, Thornton H, King B, Maahs DM, Holl RW, Warner JT, Australasian Diabetes Data N, Network TDEC, National Paediatric Diabetes A, the Royal College of P, Child H, Prospective Diabetes Follow-up Registry i. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1034-40.
109. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric E, Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1294-8.

110. Szoke J, Petersen PE. Evidence for dental caries decline among children in an East European country (Hungary). *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(2):155-60.

XI. Saját publikációk jegyzéke:

XI.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Kammerhofer G, Somogyi KS, Biczó Z, Végh D, Ujpál M, Vaszilkó MT, **Bányai D**, Füzes A, Végh Á, Joób-Fancsaly Á, Németh Z. A gyógyszer okozta állcsontnekrózis és a vércukorszint kapcsolata. *Orvosi Hetilap* 2022 Apr 10;163(15):599-605. doi: 10.1556/650.2022.32445. PMID: 35398815. **IF: 0,54**

Bányai, D ; Vegh, D ; Vegh, A ; Ujpal, M ; Payer, M ; Biczó, Z ; Triebel, Zs ; Mukaddam, K ; Herber, V ; Jakse, N et al.

Oral Health Status of Children Living with Type 1 Diabetes Mellitus

International Journal of Environmental Research and Public Health 19 : 1 Paper: 545 , 11 p. (2022) **IF: 3,39**

Bányai, D ; Vegh, A ; Biczó, Z ; Barone, M; Thomaz U ; Hegedus, T ; Vegh, D: Oral Health Knowledge and Habits of People With Type 1 and Type 2 Diabetes
International Dental Journal. In press Paper: Available online 8 September 2021 , 7 p. (2021) **IF: 2,512**

Vegh, A ; **Bányai, D** ; Ujpal, M ; Somogyi, K S ; Biczó, Z ; Kammerhofer, G ; Németh, Z ; Hermann, P ; Payer, M ; Vegh, D

Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glycemia in Patients With Oral Cancer: A Retrospective Study in Hungary

Anticancer Research 42 : 1 pp. 109-113. , 5 p. (2021) **IF: 2,480**

Végh D, **Bányai D**, Végh Á, Szigeti, V, Somogyi A, Géczi Z, Németh Z, Hermann P, Ujpál M: Malignus szájüregi daganatok előfordulása diabeteses és kontroll betegekben.
Diabetologia Hungarica 28: 1 pp. 17-21. 5 p. (2020)

Bányai D, Végh D, Vaszilkó M, Végh Á, Ács L, Rózsa N, Hermann P, Németh Z, Ujpál M: A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának változása szájüregi carcinomás betegek körében. *Orvosi Hetilap* 159(20):803-807. (2018) **Impakt faktor: 0.564**

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* 37: (4) pp. 1853-1857. (2017) **Impakt faktor: 1,865**

Végh D, Somogyi A, **Bányai 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* 135: pp. 157-162. (2017) **Impakt faktor: 3.44**

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

XI.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Ács L, **Bányai D**, Nemes B, Nagy K, Ács N, Bánhidly F, Rózsa N: Maternal Related Factors in the Origin of Isolated Cleft Palate - a Population-based Case-control Study. *Orthod Craniofac Res.* (2019) **Impakt faktor: 1,826**

Hegedus T, Kreuter P, Kismarczi-Antalffy AA, Demeter T, **Bányai D**, Vegh A, Geczi Z, Hermann P, Payer M, Zsembery A, Al-Hassiny A, Mukaddam K, Herber V, Jakse N, Vegh D. User Experience and Sustainability of 3D Printing in Dentistry. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Feb 9;19(4):1921. doi: 10.3390/ijerph19041921. PMID: 35206116; PMCID: PMC8872260. **IF: 3,39**

Összesített IF: 20,007

XII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni a témavezetőim Dr. Rózsa Noémi Katinka Docens Asszony és Dr. Hermann Péter Professor Úr feltételek nélküli támogatását, mentorálását és segítségét mind a kutatómunkám, mind a klinikai munkám során.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani Dr. Ujpál Márta Docens Asszonynak, aki mindig önzetlenül és türelmesen támogatott engem és segített eligazodni a tudomány sokszor rögzös útjain. Köszönöm, hogy mindig önzetlenül és türelmesen támogatott engem, bármikor is fordultam hozzá.

Köszönöm minden tanáromnak, mentoromnak és kollegámnak a segítségét, aki a kutatásomat közvetlenül vagy közvetve segítette.

Hálás köszönettel tartozom a családtagjaimnak, türelmükért és kitartó támogatásukért.

Végül de nem utolsó sorban szeretnék külön köszönetet mondani a férjemnek, aki mindvégig fáradhatatlanul ösztönzött és motivált a tudományos ambícióim elérésében.