

A gyógyszer okozta állcsontnekrózis és a vércukorszint kapcsolata

Retrospektív epidemiológiai vizsgálat

Kammerhofer Gábor oh.^{1, 2} ■ Somogyi Kata Sára oh.^{1, 2} ■ Biczó Zita oh.^{1, 2}
 Végh Dániel dr.¹ ■ Ujpál Márta dr.^{1, 3} ■ Vaszilkó Mihály Tamás dr.³
 Bányai Dorottya dr.¹ ■ Füzes Attila dr.⁴ ■ Végh Ádám dr.^{1, 3}
 Joób-Fancsaly Árpád dr.³ ■ Németh Zsolt dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogpótlástani Klinika, Diabetesez Fogászati Munkacsoport, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest

⁴Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, Budapest

Bevezetés: A diabetes mellitus és a különböző szájüregei elváltozások szoros kapcsolatát számos irodalmi adat bizonyítja. Munkacsoportunk az elsők között tárta fel az orális malignus daganatok és a cukorbetegség epidemiológiai összefüggéseit. A nemzetközi szakirodalomban már megjelentek olyan publikációk, amelyek a cukorháztartás és a gyógyszer okozta állcsontnekrózis közötti kapcsolatot vizsgálták.

Célkitűzés: Jelen tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a hazai populációban a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózisban szenvedő betegek körében milyen gyakorisággal fordul elő diagnosztizált cukorbetegség és emelkedett éhomi vércukor. Megvizsgáltuk továbbá, hogy van-e összefüggés a rendellenes cukorháztartás és a betegek alapbetegsége, valamint az állcsontnekrózis lokalizációja, súlyossága között.

Módszer: Az adatgyűjtés során a 2018. június 1. és 2020. december 31. közötti időszak betegdokumentációját tanulmányoztuk. A vizsgálatba 349 főt vontunk be, akik ezen időszak alatt a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának Fekvőbeteg Osztályán kerültek ellátásra. A betegeket két csoportra osztottuk: biszfoszfonát okozta állcsontnekrózisban szenvedőkre, valamint kontrollcsoportra.

Eredmények: A két vizsgált csoportot összehasonlítva megállapítottuk, hogy a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózisban szenvedő betegcsoportban szignifikánsan több a diabetes mellitusban szenvedő és az emelkedett éhomi vércukorral rendelkező beteg.

Megbeszélés: Kutatásunk eredményei alapján felmerül, hogy a diabeteses vagy hyperglykaemiás betegek esetében a dysglykaemia microvascularis szövődményei miatt a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis előfordulási valószínűsége szignifikánsan gyakoribb.

Következtetés: Az emelkedett vércukorszint szignifikánsan növeli az állcsontnekrózis valószínűségét invazív fogorvosi, illetve szájsebészeti beavatkozások után.

Orv Hetil. 2022; 163(15): 599–605.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, hyperglykaemia, csontnekrózis

Relation between medication-related jaw necrosis and blood glucose levels

A retrospective epidemiological study

Introduction: The close association between diabetes mellitus and various oral lesions is evidenced by several literature data. Our team was among the first to explore the epidemiological link between oral malignancies and diabetes mellitus. Publications have already been published in the international literature examining the relationship between glucose homeostasis and bisphosphonate-related jaw necrosis.

Objective: In the present study, we sought to answer the question of the incidence of diagnosed diabetes mellitus and elevated fasting blood glucose in patients with bisphosphonate-related jaw necrosis in the Hungarian population. We also examined whether there is a correlation between abnormal diabetes mellitus and the patient's underlying disease and the localization and severity of jaw necrosis.

Method: During the data collection, we studied patient documentation from June 1, 2018 to December 31, 2020. The study included 349 people admitted during this period at the Department of Inpatient Care at the Department of Oromaxillofacial Surgery and Stomatology at Semmelweis University. Patients were divided into two groups, bisphosphonate-related jaw necrosis, and a control group.

Results: Comparing the two groups, we found significantly more patients with diabetes mellitus and high fasting blood glucose in the bisphosphonate-related jaw necrosis group.

Discussion: Based on the results of our research, we found that bisphosphonate-related jaw necrosis is significantly more likely to occur in diabetic or hyperglycemic patients due to microvascular complications of dysglycemia.

Conclusion: Elevated blood glucose level significantly increases the likelihood of jaw necrosis after more invasive dental and oral surgery.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, osteonecrosis

Kammerhofer G, Somogyi KS, Biczó Z, Végh D, Ujpál M, Vaszilkó MT, Bányai D, Füzes A, Végh Á, Joób-Fancsaly Á, Németh Zs. [Relation between medication-related jaw necrosis and blood glucose levels. A retrospective epidemiological study]. *Orv Hetil.* 2022; 163(15): 599–605.

(Beérkezett: 2021. november 19.; elfogadva: 2021. december 3.)

Rövidítések

AAOMS = (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) Amerikai Arc-Állcsont-Szájsebészeti Társaság; bFGF = (basic fibroblast growth factor) alapvető fibroblastnövekedési faktor; BRONJ = (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) biszfoszfónát okozta állcsontnekrózis; HbA1c = hemoglobin-A1c; IFG = (impairing fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; MRONJ = (medication-related osteonecrosis of the jaw) gyógyszer okozta állcsontnekrózis; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális glükóztolerancia-teszt; SE-RKEB = a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásitkai Bizottsága; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

Az állcsontnekrózis a biszfoszfónátterápia egyik súlyos, lehetséges szövődménye, mely jelentősen rontja a beteg életminőségét. Incidenciája *per os* készítmények adása esetén hozzávetőleg 0,02–1,0%, míg a több évig tartó *iv.* kezelés vagy a szteroidokkal, antiangiogén szerekekkel kombinált terápia akár 10%-ra emelheti a kockázatot [1]. Az anamnézis során rögzített korábbi, *per os* vagy parenterális biszfoszfónátkezelés jelentősen módosítja a szájüregben végezhető beavatkozások feltételeit. A téma aktuális kérdéseket hordoz, mivel egyre nő az anti-reszorptív, antiangiogén terápiaiban részesülő betegek száma. Vizsgálataink során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy van-e összefüggés a diabetes mellitus, az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) (az IFG-s betegek esetében a diabetes felderítésére további lépések nem történtek, annak fennállása nem zárható ki) és a biszfoszfónát/gyógyszer okozta állcsontnekrózis (BRONJ/MRONJ) között [2]. Az adatgyűjtés során orális glükóztolerancia-teszt (OGTT-) és hemoglobin-A1c (HbA1c)-értékek nem álltak rendelkezésünkre. Feltételezésünk alapját különböző szakirodalmi publikációk adták, me-

lyek szerint egyfelől a diabetes mellitus patogenezeise révén, másfelől a betegség kezelése során a csont vaszkularizáltsága jelentősen romlik. A dysglykaemia microvascularis ischaemiához, az endothelsejtek diszfunkciójához, a csontremodelling csökkenéséhez, az osteocyták és az osteoblastok megnövekedett apoptózisához vezethet. Az immunsejtek funkciójában is változás történik, ez elősegíti a krónikus gyulladások létrejöttét, ami kedvez a BRONJ/MRONJ kialakulásának [3].

Célkitűzés

A Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karán 2015 óta működő Diabetese Fogászati Munkacsoport alapvető célkitűzése a cukorbeteg páciensek fogászati ellátása során felmerülő problémák szélesebb körű feltérképezése, a betegek rendszeres kontrollja és életminőségük javítása. Korábbi kutatási eredményeink igazolták, hogy a normoglykaemia nagy jelentőséggel bír a szájüregi elváltozások kialakulása és kezelése szempontjából. Előző vizsgálatainkkal feltártuk a szájüregi malignus tumorkok és a hyperglykaemia kapcsolatát [4–7].

Jelen tanulmányunkban a hangsúlyt az állcsontnekrózis és a dysglykaemia kapcsolatának vizsgálatára fektettük, mivel az előbbi a dentoalveolaris sebészeti eljárások során egy lehetséges szövődmény, míg az utóbbi előfordulási gyakorisága az elmúlt évek során emelkedő tendenciát mutatott [8]. Így az összefüggések feltérképezése segítséget nyújthat a BRONJ/MRONJ kialakulásának prevenciójában.

Betegek, módszerek

Kutatásunk a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikája és a Diabetese Fogászati Munkacsoport együttműködésének köszönhetően való-

sult meg. Az adatgyűjtés során a 2018. június 1. és 2020. december 31. közötti időszak betegdokumentációját tanulmányoztuk. A vizsgálatba 349 főt vontunk be, akik ezen időszak alatt a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának Fekvőbeteg Osztályán kerültek ellátásra. Eset-kontroll vizsgálatunkban a betegeket két csoportra osztottuk: a BRONJ-ban szenvedőkre, valamint a kontrollcsoportra. Az előbbi, esetcsoportba tartozók az Amerikai Arc-Állcsont-Szájsebészeti Társaság (AAOMS) 2014. évi állásfoglalása szerint BRONJ/MRONJ-ban szenvedtek. A kontrollcsoportba tartozók kórházi ellátást igénylő kórkép miatt kerültek felvételre (például benignus tumor, maxillofacialis trauma, ciszta). A vizsgálatból kizárásra kerültek a 18 évnél fiatalabb páciensek, a fej-nyak területen irradiált betegek, a szisztémássteroid-kezelésben részesülők, illetve azok a betegek, akiknek az anamnézisében drogfogyasztás szerepelt.

Az adatgyűjtés során a következő információkat rögzítettük: a beteg életkorát, nemét, a cukorháztartását jellemző paramétereket, a primer betegséget, amelyre antireszorptív terápiát írt elő a kezelőorvos, a gyógyszeres terápiát jelentő antireszorptív hatóanyagot. Diabeteseznek azokat a betegeket tekintettük, akiket belgyógyászati vagy diabetológiai osztályon korábban diagnosztizáltak. Az IFG-snek minősítettek csoportjába kerültek azok a páciensek, akiknek az éhgyomri vércukorszintértéke 6,1 mmol/l és 6,9 mmol/l közötti volt. A 6,1 mmol/l

1. táblázat | A dysglykaemia és a BRONJ/MRONJ állcsont-lokalizációjának összefüggése

	DM	IFG	Ø
Mandibula	13 (16,9%)	12 (15,6%)	30 (39,0%)
Maxilla	3 (3,9%)	3 (3,9%)	11 (14,3%)
Mandibula és maxilla	1 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)

BRONJ/MRONJ = biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis/gyógyszer okozta állcsontnekrózis; DM = diabetes mellitus; IFG = emelkedett éhomi vércukor

Ø = egyik betegsége sincs

2. táblázat | A dysglykaemia és a páciens primer, onkológiai betegségének összefüggése

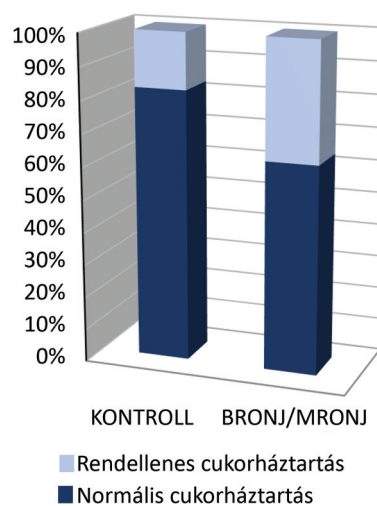
	DM	IFG	Ø
Osteoporosis	1 (1,3%)	1 (1,3%)	7 (9,1%)
Tüdődaganat	1 (1,3%)	0 (0%)	5 (6,5%)
Prostata-daganat	5 (6,5%)	5 (6,5%)	10 (13,0%)
Emlődaganat	7 (9,1%)	6 (7,8%)	15 (19,5%)
Myeloma multiplex	2 (2,6%)	2 (2,6%)	3 (3,9%)
Egyéb malignus állapot	1 (1,3%)	2 (2,6%)	4 (5,2%)

DM = diabetes mellitus; IFG = emelkedett éhomi vércukor

Ø = egyik betegsége sincs

alatti vércukorszinttel rendelkezőket normális szénhidrát-háztartásúnak tekintettük. A retrospektív epidemiológiai vizsgálatához az eredményeket grafikusán ábrázoltuk, majd statisztikai kiértékelést végeztünk.

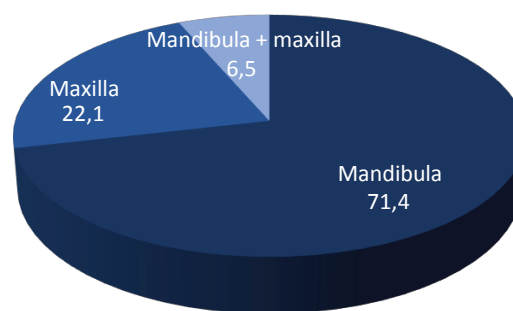
Jelöltük a rendellenes cukorháztartású és a normális vércukorszintű betegek arányát a BRONJ/MRONJ és a kontrollcsoportban (1. ábra). Emellett szemléltetjük, hogy mely állcsonton lokalizálódott a nekrózis a glykaemiás állapottól függetlenül (2. ábra), valamint azt figyelembe véve (3. ábra és 1. táblázat). Ismertetjük a leggyakoribb kórképeket, melyeknél antireszorptív terápia volt indikált (4. ábra), illetve ugyanezt a vércukorszint összefüggésében (5. ábra és 2. táblázat); végül a leggyakoribb gyógyszereket, melyeknél BRONJ/MRONJ alakult ki intraoralis beavatkozás után.



1. ábra

Szignifikáns különbség a normális és a rendellenes cukorháztartás tekintetében állcsontnekrózisban szenvedő és a kontrollbetegek között

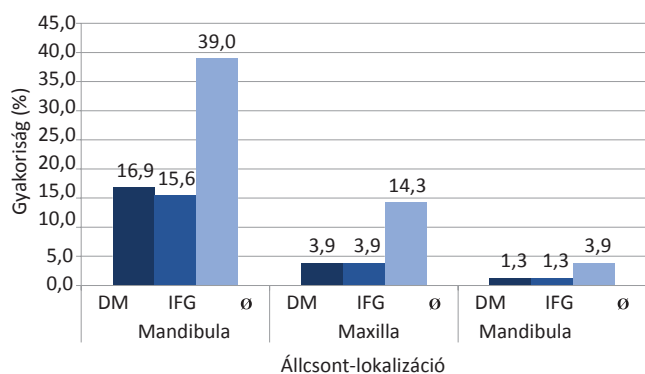
BRONJ/MRONJ = biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis/gyógyszer okozta állcsontnekrózis



2. ábra

A BRONJ/MRONJ állcsont-lokalizációja százalékban kifejezve az esetcsoportban

BRONJ/MRONJ = biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis/gyógyszer okozta állcsontnekrózis



3. ábra

Rendellenes cukorháztartás és normális vércukorszint mellett fellépő csontnekrózis, figyelembe véve, hogy melyik állcsonton manifesztálódott a nekrózis

DM = diabetes mellitus; IFG = emelkedett éhomi vércukor (az IFG-s betegek esetében a diabetes felderítésére további lépések nem történtek, annak fennállása nem zárható ki)

Ø = egyik betegsége sincs

Statisztikai elemzés

Az adatok elemzését Prism version 8.4.2 szoftverrel (Graphpad Software, San Diego, CA, USA), valamint Excel-táblázat (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) segítségével végeztük. Az utóbbit alkalmaztuk az adatok tárolására is. Az adatokhoz kizárólag e közlemény szerzői férhettek hozzá etikai engedély birtokában (SE-RKEB 204/2018). A statisztikai elemzéshez a Pearson-féle khi-négyzet-tesztet használtuk. A hipotézisvizsgálatot, a statisztikai elemzéseket 5%-os szignifikanciaszinten végeztük ($p < 0,05$).

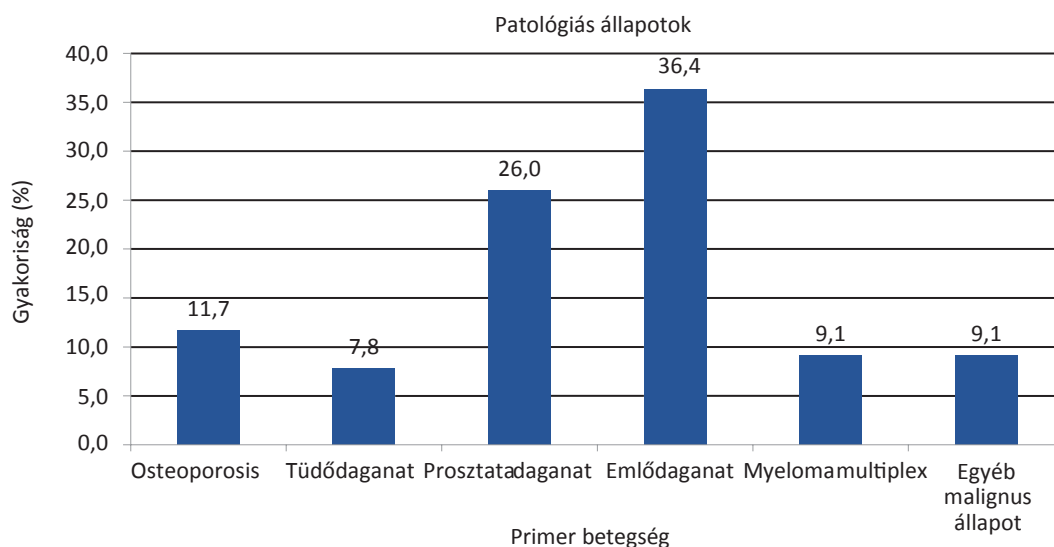
Az esetcsoportban a cukorháztartástól eltekintve a vizsgált páciensek több mint kétharmadában, a betegek 71,4%-ánál ($n = 55$) a nekrózis a mandibulát érintette.

Az esetek 22,1%-ában ($n = 17$) csak a maxillán, 6,5%-ában ($n = 5$) pedig a páciens mindkét állcsontján avascularis csontnekrózis alakult ki (2. ábra). A 3. ábrán ábrázoltuk a rendellenes vércukorszint jelentette összefüggést, különös tekintettel a laesio elhelyezkedésére. Ezen adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A 3. ábra és az 1. táblázat adatai mutatják, hogy a BRONJ/MRONJ a leginkább a mandibulát érintette.

Eredmények

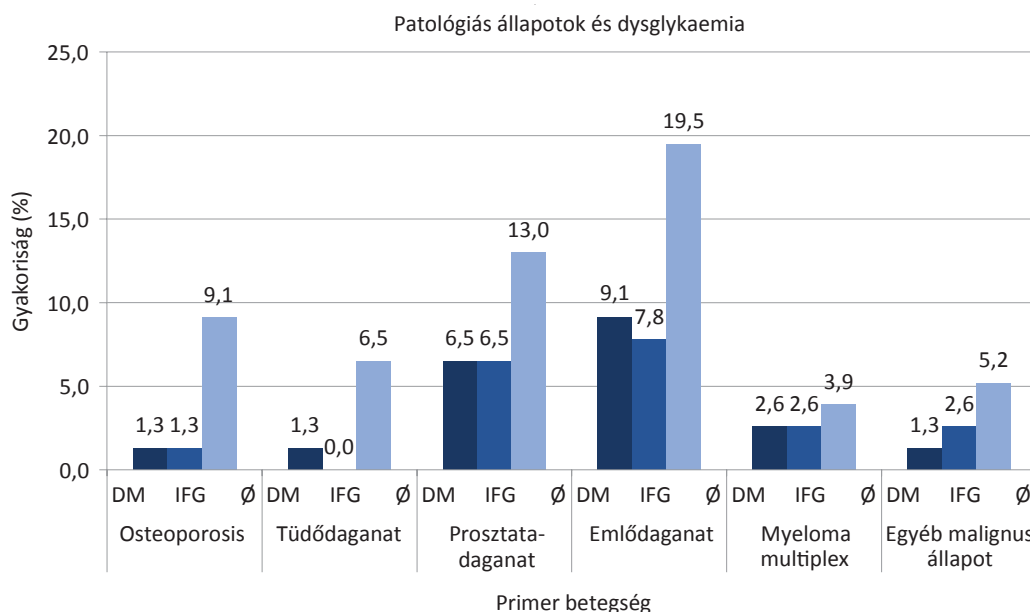
Az esetcsoportba 77 beteg, 46 nő (60%) és 31 férfi (40%) tartozott. Átlagéletkoruk 68 év (min.: 34, max.: 81) volt. A vizsgált betegek 20,8%-a ($n = 16$) IFG-s volt, 22,1%-a ($n = 17$) diagnosztizáltan diabetes mellitusban szenvedett. A kontrollcsoportba 272 beteg, 92 nő (33,8%) és 180 férfi (66,2%) tartozott. Átlagéletkoruk 50 év (min.: 18, max.: 90) volt. A csoport 11,4%-a ($n = 31$) IFG-s, 9%-a ($n = 25$) pedig igazoltan cukorbeteg volt. Az esetcsoportban a betegek 42,9%-ában, míg a kontrollcsoportban csupán a 20,4%-ában észleltünk kóros vércukorszintet. A statisztikai elemzés során szignifikáns különbségeket állapítottunk meg a hyperglykaemia és a BRONJ/MRONJ kapcsolatát illetően. A BRONJ/MRONJ-ban szenvedő betegcsoportban szignifikánsan több a diabetes mellitusban szenvedő páciens ($p = 0,00000026$), és szignifikánsan gyakoribb az IFG ($p = 0,00645$) előfordulása is (1. ábra). A hyperglykaemia okozta metabolikus változások talaján, az állcsontot érintő invazív beavatkozások után a BRONJ/MRONJ gyakrabban manifesztálódik.

Megvizsgáltuk továbbá, hogy beteganyagunkban (BRONJ/MRONJ csoport) mely patológiás állapotok miatt kaptak az ápoltak antireszorptív farmakoterápiás szert. A vizsgáltak közül 36,4% ($n = 28$) emlőcarcinoma, 26,0% ($n = 20$) prosztatacarcinoma, 11,7% ($n = 9$) osteo-



4. ábra

A leggyakoribb kórképek százalékos eloszlása, melyeknél antireszorptív terápia volt a javallat



5. ábra

Rendellenes cukorháztartás és normális vércukorszint mellett fellépő csontnekrózis, figyelembe véve a beteg primer, onkológiai betegségét

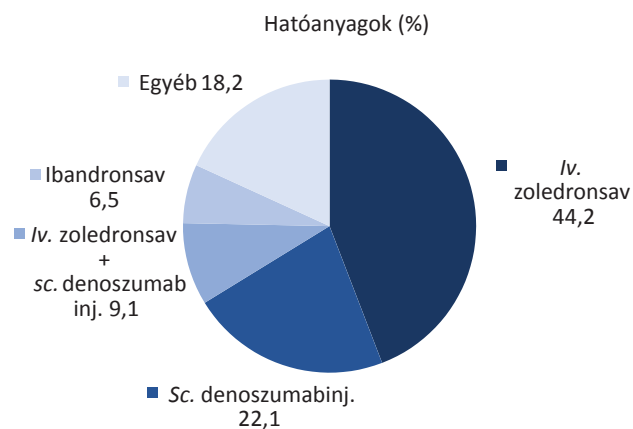
DM = diabetes mellitus; IFG = emelkedett éhomi vércukor (az IFG-s betegek esetében a diabetes felderítésére további lépések nem történtek, annak fennállása nem zárható ki); Ø = egyik betegsége sincs

porosis, 9,1% (n = 7) myeloma multiplex, 9,1% (n = 7) egyéb malignus kór (non-Hodgkin-lymphoma, vesica urinaria carcinoma, coloncarcinoma), 7,8% (n = 6) tüdőcarcinoma miatt részesült gyógyszeres kezelésben (4. ábra). A fentebb említett betegségek és a rendellenes cukorháztartás kapcsolatát illetően utalunk az 5. ábrára, a megismert adatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az 5. ábra és a 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy a prosztata- és emlőcarcinoma miatt biszfoszfonátterápiában részesített betegek száma volt a legmagasabb a vizsgáltban. Ugyancsak e két daganatos betegség esetén tapasztaltuk a metabolikus eltérések (diabetes mellitus, IFG) magasabb arányú megjelenését.

Eredményeink azt mutatják, hogy a leggyakrabban parenterális zoledronsav alkalmazása esetén alakul ki állcsontnekrózis (3. ábra). A vizsgálat résztvevőinek 44,2%-a (n = 34) ebben a kezelésben részesült. *Sc.* denoszumabinjekcióval a vizsgált betegcsoport 22,1%-át (n = 17) kezelték. *Iv.* zoledronsav + *sc.* denoszumab injekció kombinációját a betegek 9,1%-a (n = 7) kapta. A részletezett hatóanyagokon kívül az esetek 18,2%-ában (n = 14) egyéb antireszorptív terápiát alkalmaztak (például *per os* rizedronsav, alendronsav, klodronsav, ibandronsav, illetve ezek kombinációja *sc.* denoszumabinjekcióval és/vagy *iv.* zoledronsavval) (6. ábra).

Megbeszélés

Sikerült olyan szignifikáns összefüggést találnunk, amely alapján felmerül, hogy a diabetes mellitusban szenvedő és az IFG-s betegek esetében a dysglykaemia microvasculáris szövődményei miatt nagyobb a BRONJ/MRONJ manifesztálódásának valószínűsége [9, 10]. Az átlagéletkorok közti különbséget nézve megjegyezzük, hogy a csontnekrózis az idősebb populációban dominánsabb megbetegedés. Az esetcsoportba tartozók zömében súlyos daganatos betegségben szenvedő, onkológiai terápiában is részesülő, feltehetően multimorbid betegcsoport. Ebből adódóan a diabetes mellitus egy rizikótényező, mely fokozhatja a BRONJ/MRONJ szindrómára való hajlamot. A dysglykaemiában tapasztalható microangiopathia is hozzájárulhat, hogy az alsó állcsonton gyakoribb a BRONJ/MRONJ. Emellett számos tanulmány és megfigyelés bizonyította már, hogy az alsó állcsont végartériás vérellátása miatt a mandibulán nagyobb számban



6. ábra

A leggyakoribb farmakoterápiás szerek százalékos eloszlása, melyek adását követően BRONJ/MRONJ alakult ki

BRONJ/MRONJ = biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis/gyógyszer okozta állcsontnekrózis

alakul ki BRONJ/MRONJ [11–14]. A sugárzás okozta csontnekrózishoz hasonlóan az állkapocs kisereinek lumene obliterálódik, következésképpen ischaemia és nekrosis lép fel. A disszeminált csontáttétekkel járó onkológiai kórképek mellett az osteoporosis minősül major indikációnak anti-reszorptív szer alkalmazásakor [13–21]. A zoledronsav az anti-reszorptív hatása mellett hosszú távon antiangiogén tulajdonságokkal is rendelkezik, ugyanis gátolja a bFGF (alapvető fibroblastnövekedési faktor) és a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) által indukált endothelsejt-proliferációt, angiogenezist [22]. A tumorsejtek disszeminációjának megakadályozásában az előbbi hatás jótékony, azonban a sebgyógyulást – különösképpen a csontos defektusok regenerációját – rendkívül hátrányosan érinti. Szakirodalmi adatok metaanalízise szerint a monoklonális anti-test-terápia hasonlóan hozzájárulhat BRONJ/MRONJ kialakulásához, főként elhanyagolt szájhygiénia mellett végzett fogextractiót követően [23]. Nem egységes az irodalom abban a kérdésben, hogy a zoledronsav vagy a denosumab alkalmazása jár-e nagyobb kockázattal a BRONJ/MRONJ létrejöttét nézve. Abban azonban a legtöbb szerző egyetért, hogy a kezelési idő és a nekrosis valószínűsége között mindkét hatóanyag alkalmazásakor egyenes arányosság áll fenn [24].

Következtetés

A fent leírtak tükrében megállapíthatjuk, hogy BRONJ/MRONJ kialakulásakor a rendellenes cukorháztartás szövődményeként fellépő vascularis ischaemia a potenciális rizikófaktorok közé sorolandó. Az emelkedett vércukorszint feltételezhetően növeli az állcsontnekrózis valószínűségét invazív fogorvosi, illetve szájsebészeti beavatkozások után. Hangsúlyozzuk továbbá a fogászati anamnézis mellett a részletes általános anamnézis pontos felvételének fontosságát. Amennyiben a 2. ábrán jegyzett kórképek fellelhetők a kórtörténetben, a megszokottnál alaposabb fogászati konzultáció ajánlott. Rendkívül fontos, hogy a fogorvos, a szájsebész tudjon a fokozott kockázatról.

Preoperatív a páciens *lege artis* előkészítésével, premedikációjával, illetve a műtéti terápia gondos megtervezésével és kivitelezésével, a helyes posztoperatív gondozással csökkenthető az állcsontnekrózis kialakulásának veszélye.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kutatómunka során a kutatócsoport anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. G., S. K. S., B. Z.: Gyakorlati munka, adatgyűjtés, adatfeldolgozás, az eredmények értékelése, a közlemény elkészítése. V. D., U. M., V. M.

T., B. D., F. A., J.-F. Á., N. Zs.: A kézirat áttekintése, irodalomkutatás, szakmai felügyelet. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Chan BH, Yee R, Puvanendran R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J.* 2018; 59; 70–75.
- [2] Balla B, Vaszkó M, Kósa J, et al. New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2012; 18; 580–585.
- [3] Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015; 94; 252–260.
- [4] Ujpál M, Matos O, Bibok G, et al. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care* 2004; 27; 770–774.
- [5] Végh D, Bányai D, Hermann P, et al. Type-2 diabetes mellitus and oral tumors in Hungary: a long-term comparative epidemiological study. *Anticancer Res.* 2017; 37; 1853–1857.
- [6] Végh Á, Bányai D, Ujpál M, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glycemia in patients with oral cancer: a retrospective study in Hungary. *Anticancer Res.* 2022; 42: 109–113.
- [7] Bányai, D, Végh, D, Vaszkó M, et al. Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary. [A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának változása szájüregi carcinomá betegek körében.] *Orv Hetil.* 2018; 159; 803–807. [Hungarian]
- [8] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21; 1414–1431.
- [9] Molcho S, Peer A, Berg T, et al. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98; E1807–E1812.
- [10] Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92; 1172–1175.
- [11] Aldhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Cureus* 2020; 12; e6944.
- [12] Maciel AP, Quispe RA, Martins LJ, et al. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review. *Sao Paulo Med J.* 2020; 138; 326–335.
- [13] Szentpéteri S, Restár L, Németh Zs, et al. Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw. [A gyógyszer okozta állcsontnekrózis prognózisát befolyásoló faktorok.] *Orv Hetil.* 2020; 161; 283–289. [Hungarian]
- [14] Vereb T, Boda K, Czako L, et al. Cloud-based multicenter data collection and epidemiologic analysis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in a Central European Population. *J Clin Med.* 2020; 9: 426.
- [15] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 3–23.
- [16] Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021; 11; 17226.
- [17] Janovszky Á, Vereb T, Szabó A, et al. Current approaches for early detection and treatment of medication-related osteonecrosis of jaw. [Aktuális trendek a gyógyszer indukálta állcsontnekrózis korai felismerése és kezelési stratégiája terén.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1960–1966. [Hungarian]
- [18] Koppány F, Joób-Fancsaly Á, Németh Zs, et al. Risk assessment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw based on

- CBCT scans. [A biszfoszfonátkezelés állcsontnekrózist előidéző kockázatának megítélése CBCT-felvételek alapján.] Orv Hetil. 2020; 161: 867–872. [Hungarian]
- [19] Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, et al. Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open* 2019; 9: e025600.
- [20] Vereb T, Boda K, Czákó L, et al. Cloud-based multicenter data collection and epidemiologic analysis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in a Central European population. *J Clin Med*. 2020; 9: 426.
- [21] Vaszilko M, Kovács E, Restar L, et al. Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42: 1932–1936.
- [22] Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 2893–2897.
- [23] Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 27: 367–375.
- [24] Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25: e326–e336.

(Kammerhofer Gábor,
Budapest, Mária u. 52., 1085
e-mail: kammergabor1011@gmail.com)

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN, illetve a SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1947-ben
1952-ben
1957-ben
1962-ben
1972-ben

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében **2022. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar

Dékáni Hivatal

1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor. A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

JELENTKEZÉSI LAP

arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV
(névváltoztatás feltüntetésével)

Születési idő:

Diploma kelte:

Lakcím:

Telefonszám:

E-mail cím:

Utolsó munkahely:

Rövid szakmai önéletrajz:

Megismertem és elfogadom az *adatkezelési tájékoztatóban* foglaltakat.

Dátum:

.....
a kérelmező aláírása

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy a lakóhelyem szerinti illetékes önkormányzat megkeresésére, kerületi ünnepségre történő meghívás céljából az elérhetőségeim kiadásra kerüljenek.

A megfelelő válasz aláhúzendő.

IGEN

NEM

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)