


A parodontitis progresszióját jelző potenciális biomarkerek (GOT, CRP és albumin) értékelése 2-es típusú cukorbetegek nyálmintáiban

Fejes Zsolt dr.¹  ■ Fábíán Alma dr.² ■ Bartha-Tatár Anita dr.¹
Nagy Béla dr.¹ ■ Varga István dr.³

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Szak- és Továbbképzés, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A fogágy szöveteinek progresszív destrukciójával járó parodontitis a 40 év feletti korosztályban az egyik leggyakoribb fogászati megbetegedés, amelynek súlyosságát a diabetes mellitus jelentősen fokozhatja.

Célkitűzés: A jelen tanulmányban célunk volt olyan, nyálban mérhető biomarkerek (glutámát-oxalacetát-transzamináz [GOT], C-reaktív protein [CRP] és albumin) vizsgálata, amelyek esetleg segíthetik a parodontális kórfolyamatok progressziójának megítélését cukorbetegségben.

Módszer: A vizsgálatban részt vevőket a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kara Parodontológiai Tanszékének szakrendelésén megjelent betegek közül választottuk ki. A beválasztási kritériumok alapján 18 fő, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget és 19 nem diabeteses személyt (kontrollcsoport) vontunk be, akik átlagéletkora 62 ± 9 év volt. Az anamnézis rögzítése után nyugalmi nyálmintát gyűjtöttünk, és megtörtént a parodontális statuszt értékelő szűrővizsgálat. A rutin laboratóriumi vizsgálatok során a nyálmintákban meghatároztuk a GOT-aktivitást, a CRP- és az albuminkoncentrációt. ROC-görbe-analízissel a görbe alatti terület (AUC) értéke alapján tovább értékeltük a GOT diagnosztikai hasznosságát.

Eredmények: A diabeteses betegek nyálmintáiban mért GOT-aktivitási értékek jelentősen nagyobbak voltak a kontrollcsoportéhoz képest ($56 [44-107]$ vs. $33 [14-64]$ U/l, $P = 0,02$), ugyanakkor a HgA_{1c}-értékek és a nyál-GOT-szintek között nem volt szignifikáns összefüggés. A nyálmintákban az emelkedett GOT-értékek mégis a diabetes mellitus és a parodontitis együttes jelenlétének tulajdoníthatók, mivel azoknál a cukorbetegyeknél tapasztaltunk még nagyobb GOT-aktivitást ($92 [55-154]$ vs. $48 [31-55]$ U/l, $P = 0,019$), akiknél parodontitis ($n = 13$) alakult ki, összehasonlítva az enyhébb fokú fogínygyulladást (gingivitis) mutató alcsoporttal ($n = 5$). Ezzel szemben a cukorbeteg nyálmintái a kontrollcsoportéhoz képest nem mutattak jelentős eltérést a CRP- és az albuminszintekben, valamint cukorbetegségben az életkor nem befolyásolta a GOT-eredményeket ($r = 0,217$, $P = 0,415$). Végül a ROC-görbe-analízis alapján a nyálban mért GOT 49 U/l-es küszöbérték mellett képes volt elkülöníteni egymástól a gingivitis és a parodontitises alcsoportokat (AUC: 0,803, $P = 0,005$).

Következtetés: A nyálban mérhető GOT-enzim-aktivitás potenciális laboratóriumi biomarker lehet a parodontális folyamat hatékony vizsgálatára diabeteses betegekben.

Orv Hetil. 2025; 166(116): 613–622.

Kulcsszavak: parodontitis, diabetes mellitus, nyálminta, biomarker, GOT

Assessing of possible biomarkers (AST, CRP, and albumin) indicating the progression of periodontitis in saliva samples of type 2 diabetic patients

Introduction: Periodontitis is one of the most common diseases affecting teeth over the age of 40 years, a process that can be exacerbated by diabetes. People with diabetes are more prone to periodontal disorders. The determination of biomarkers in saliva may be useful for evaluating abnormal periodontal processes.

Objective: The main aim of this study was to identify possible biomarkers (aspartate aminotransferase [AST], C-reactive protein [CRP], and albumin) in saliva that could help assess periodontal progression in type 2 diabetic patients.

Method: Patients were selected at the Department of Periodontology of the Faculty of Dentistry, University of Debrecen. Considering the study criteria, 18 diabetic and 19 non-diabetic patients were recruited with an average

age of 62 ± 9 years. After anamnesis was taken, resting saliva sample was collected from each study participant, and periodontal screening test was performed. In addition to the routine laboratory tests, AST activity, CRP and albumin concentrations were determined in the saliva samples. Using ROC curve analysis, we further evaluated the diagnostic value of AST based on the area under the curve (AUC) value.

Results: AST activity values measured in the saliva samples of the diabetic patients were significantly higher compared to the control group (56 [44–107] vs. 33 [14–64] U/L, $P = 0.02$), however, there was no significant correlation between HgbA_{1c} values and salivary AST levels. Nevertheless, increased AST values in the saliva samples can be attributed to the presence of the combined effect of diabetes mellitus and periodontitis ($n = 13$), as we observed an even higher AST activity in diabetic patients who developed periodontitis (92 [55–154] vs. 48 [31–55] U/L, $P = 0.019$) compared with the subgroup showing milder gingivitis ($n = 5$). On the other hand, compared to the control group, the saliva samples of diabetic patients did not show significant differences in CRP and albumin levels, furthermore, the age did not influence AST results in diabetes mellitus ($r = 0.217$, $P = 0.415$). Finally, based on the ROC curve analysis, AST measured in saliva was able to differentiate gingivitis and periodontitis subgroups (AUC: 0.803, $P = 0.005$) as well as diabetic patients from controls (AUC: 0.744, $P = 0.021$) at a 49 U/L cut-off value.

Conclusion: AST enzyme activity that can be measured in saliva can be a potential laboratory biomarker for the effective investigation of the periodontal clinical status in diabetic patients.

Keywords: periodontitis, diabetes mellitus, salivary sample, biomarker, AST

Fejes Zs, Fábrián A, Bartha-Tatár A, Nagy B, Varga I. [Assessing of possible biomarkers (AST, CRP, and albumin) indicating the progression of periodontitis in saliva samples of type 2 diabetic patients]. *Orv Hetil.* 2025; 166(16): 613–622.

(Beérkezett: 2025. február 3.; elfogadva: 2025. február 28.)

Rövidítések

AST = aszpartát-aminotranszferáz; AUC = (area under the curve) görbe alatti terület; BPE = (Basic Periodontal Examination) parodontális szűrővizsgálat; β CTx = C (karboxil)-terminális β -izomerizált keresztkötő telopeptid; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CPITN = (Community Periodontal Index of Treatment Needs) a parodontális kezelés szükségességét vizsgáló index; CRP = C-reaktív protein; DE RKEB/IKEB = Debreceni Egyetem, Regionális Kutatás-etikai Bizottság/Intézményi Kutatás-etikai Bizottság; DM = diabetes mellitus; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; HgbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); IL = interleukin; MMP = mátrix-metalloproteináz; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; OPG = oszteoprotegerin; OR = (odds ratio) esélyhányados; ROC = (receiver operating characteristic) görbe elemzés; ROUT = (robust regression and outlier removal); TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; UV = (ultraviolet) ultraibolya

A parodontális betegségek a szájüreg leggyakoribb kórkepei közé tartoznak, a fogakat körülvevő tartószerkezet progresszív károsodásával járnak, és kezelésük az egyik legnehezebb kihívás a fogászatban. A fogágybetegség kialakulásában elsődleges etiológiai tényező a dentális plakk, mely a fogak és a szájüregben található egyéb kemény képletek felszínét borító komplex bakteriális biofilm [1–3]. Nem megfelelő szájhygiéné esetén a mikroorganizmusok rövid időn belül kolonizálják a fogfelszín, és pár napon belül láthatóvá válik az ínygyulladás klinikai képe. A legkorábbi és legfontosabb makroszkópos elváltozás a szondázásra bekövetkező ínyvérzés. Korábban úgy gondolták, hogy a gingivitis előbb-utóbb parodon-

titisbe progrediálhat, ez azonban csak fogékony szervezet esetén történik meg [4].

A parodontitis az ínygyulladással ellentétben az idősebb korosztály betegsége, de bizonyos kórképekben már fiatal korban is bekövetkezhet a fogágy destruktív leépülése. Példaként említhető a Papillon-Lefèvre-szindróma, melyben az első tünetek már 3 éves korban jelentkeznek, és 5 éves korra kiterjedt csontpusztulás figyelhető meg. A kórkép családon belüli halmozódást is mutathat, és a fiatal korcsoportokban megjelenő fogágybetegség kialakulásának háttérében génmutációk állnak [5]. Érdekes összefüggés, hogy a krónikus parodontitisben szenvedő várandós nők körében gyakoribb a koraszülés és a magzati sorvadás. Ugyanakkor a parodontális kezelések kedvezően befolyásolták a perinatalis kimenetelt [6].

A parodontális betegségek klinikai tünetei közé sorolható a parodontális tasak képződése, a klinikai tapadásvesztés, az alveolaris csont destrukciója, a fokozott fogmobilitás, valamint a fogak elvesztése [7]. Lefolyását szisztémás betegségek, lokális faktorok, környezeti és genetikai tényezők is módosíthatják. A szisztémás betegségek közül kiemelkedő jelentőségű a cukorbetegség [1], mivel szoros kölcsönhatásban áll a parodontitisszel. A tartósan emelkedett vércukorszint gyengíti az immunrendszer működését, ezáltal csökkenti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezőképességét. Emellett a parodontitis krónikus gyulladással járó kórkép, amelyre a cukorbetegség különösen hajlamosak, mivel náluk a sebgyógyulás és a szövetek regenerációs folyamatai is jelentősen károsodnak [8].

A fogágygyulladás és a cukorbetegség között kétirányú kapcsolat van [9]. Mindkét betegség gyakori krónikus állapot, amelyek számos társbetegséget vonnak maguk után, valamint növelhetik a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát. A fogágybetegség hozzájárulhat a glykaemiás kontroll romlásához, és növelheti a szövődmények kialakulásának esélyét. Ugyanakkor a parodontitis a cukorbetegség egyik szövődménye, mivel elősegítheti a betegség súlyosbodását [10, 11]. A legnagyobb problémát a tartós hyperglykaemia jelenti, ezért akiknél a glykaemiás kontroll nem megfelelő, az alveolaris csontpusztulás gyorsabb ütemben zajlik. A magas vércukorszint fokozza az immunválaszt, ami túlzott gyulladást okoz, ami reakciót vált ki, és súlyosítja a parodontális szövetek károsodását. Az emelkedett vércukorszint mellett befolyásolja a lipidanyagcserét, melyet a trigliceridek és a zsírsavak szintjének emelkedése jellemez a cukorbetegségben [12].

A diabetes mellitus diagnosztizálására a leggyakrabban az éhomi glükózkoncentrációt és az orális glükóztolerancia-tesztet (OGTT), míg monitorozására a fruktóza-minutesztet és a hemoglobin A1c(Hg6A1c)-szint mérését alkalmazzák. Manapság ugyanakkor egyre inkább előtérbe kerülnek a nem invazív módszerek, amelyek lehetővé teszik a vércukorszint változásainak nyálból történő kimutatását [13]. A cukorbetegség hatással van a nyál összetételére, így a különböző markerek szintjére is. Jelenleg körülbelül 65 olyan fehérjét ismerünk, amely gyakrabban fordul elő a cukorbeteg nyálmintáiban, mint az egészségesekéiben [14].

A parodontális kóros állapotok esetében a klinikai vizsgálatok sokszor nem elegendőek a terápiára adott válasz monitorozására vagy a betegség jövőbeli progressziójának megítélésére, ezért a nyál jelentős mértékben kiegészítheti ezeket az információkat nemcsak felnőttek, hanem gyermekek körében is [15–17]. A nyálban található egyes biomarkerek segíthetnek a fogágybetegség korai diagnosztizálásában és a betegség súlyosságának megítélésében is. A nyál a vérhez hasonlóan számos fehérjét és nukleinsav-molekulát tartalmaz, de jóval kisebb koncentrációban. Cukorbetegknél a lehetséges markerek közé tartozhat a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT), a C-reaktív protein (CRP), interleukinok és a mátrix-metalloproteinázok (például MMP8 és MMP9) [13, 18], de egyre nagyobb a tudományos érdeklődés a különböző gyulladást okozó citokinek (például IL1 β , IL6) iránt is [19]. A parodontális betegség patogenezisében az immunválasz kulcsszerepet játszik, amelyet a neutrophil granulocyták aktiválódása, valamint különböző gyulladást okozó markerek (például IL1 β , TNF α , CRP) és kötőszöveti degradációs termékek (például MMP8 és GOT) kísérik az ún. csont 'turnover' (csontforgalom) markerekkel (például OPG, β CTx) együtt. A betegség korai gyulladást okozó fázisában elsősorban a citokinek és az interleukinok szintje emelkedik meg a nyálban, amelyet a neutrophil granulocyták, a makrofágok és a környező fibroblastok termelnek. A betegség súlyosbodása so-

rán a fokozott MMP8- és MMP9-felszabadulás a szöveti kollagén károsodásához és akár a csont destrukciójához vezethet a szájüregben [13]. A CRP szintén régóta ismert indikátora a gyulladást okozó folyamatoknak. A plazma és a nyál CRP-szintje jól korrelálhat egymással, de a szájüregi állapot is jelentős hatással van a nyál CRP-tartalmára. Parodontitis során a nyál CRP-szintje megemelkedik, míg csökkenése sikeres gyulladáscsökkentő kezelést jelez. Továbbá a nyál magas CRP-szintje diffúz parodontitis során akár a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának és súlyosbodásának lokális rizikófaktora lehet [20].

Előzetes tanulmányunk fő célja olyan, nyálban is vizsgálható biomarkerek meghatározása volt, amelyek alkalmasak lehetnek a parodontitis progressziójának megítélésére cukorbetegségben. E potenciális biomarkerek közül a GOT-, a CRP- és az albuminértékeket határoztuk meg, amely vizsgálatok elérhető rutin laboratóriumi körülmények között, így új módszer optimalizálására nem volt szükségünk. Emellett a nyálminták összetételét az albuminkoncentráció mérésén keresztül is elemeztük a különböző vizsgálati csoportokban. Feltételeztük továbbá, hogy a nyálban előforduló potenciális biomarkerek segíthetnek a parodontális betegség és a diabetes mellitus közötti összefüggések megértésében.

Módszer

A betegek vizsgálatát a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karának Parodontológiai Tanszékén végeztük. A kutatásban részt vevő páciensek aláírták az Etikai Bizottság által jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot, illetve szóban és írásban is tájékoztatást kaptak a vizsgálat menetéről (DE RKEB/IKEB szám: 6211-2022). Rögzítettük az általános és a fogászati anamnézist, majd először a szialometria elvégzésére (kevert, nyugalmi nyál gyűjtésére) került sor. A következő lépésként feltérképeztük a betegek fogászati statusát, ezután pedig a parodontális szűrővizsgálat során adatokat gyűjtöttünk a fogágy állapotáról, és feljegyeztük a 2-es típusú cukorbeteg legutolsó laborletételében jelen lévő HgBA_{1c}-értéket. A vizsgálatok után a rendelőben szükség esetén fogkövetávolítás is történt, kiegészítve személyre szabott szájhygiénés tanácsadással.

Előzetes tanulmányunk résztvevőit a Parodontológiai Tanszék szakrendelésén megjelent, fogászati kezelésben részesülő betegek közül választottuk ki a 2023. 01. 01. és 2023. 06. 30. közötti fél éves időszakban, és a vizsgálati kritériumokat figyelembe véve 18 fő ismert 2-es típusú diabeteses beteget (DM-csoport) (11 nő és 7 férfi) és 19 fő, diabetesben nem szenvedő személyt (kontrollcsoport) (14 nő és 5 férfi) vontunk be a tanulmányba. Fontos megjegyeznünk azonban, hogy a nem diabeteses kontrollok esetében nem történt egyidejű vérvétel és vércukorszintmérés vagy HgBA_{1c}-meghatározás a cukorbetegség kizárására. A kutatásban részt vevő kontroll egyének és a betegek életkora 46 és 85 év közötti, az átlagéletkor 62 \pm 9 év volt.

Vizsgálatunkban nem vehettek részt olyanok, akik bármilyen dohányterméket fogyasztottak, mivel egy korábbi tanulmány alapján a nyál-GOT-enzim-aktivitás emelkedése összefüggésbe hozható a dohányzással [21], így ilyen szempontból homogén csoportokat tudunk alkotni. A betegvizsgálat körülményeit tekintve fontosnak tartottuk továbbá, hogy a vizsgált személyek a nyálgyűjtést megelőző egy órában már ételt és italt nem fogyasztottak, valamint nem voltak felső légúti infekcióra utaló tüneteik sem.

Szialisometria és a fogászati status rögzítése

A szialisometria a nyáleválasztás mértékének meghatározása, vagyis az időegység alatt kiválasztott nyál térfogatának mérése, melynek értékét ml/percben fejezzük ki [22]. Vizsgálatunk során steril műanyag kémcsőbe 2–3 ml mennyiségű, nem stimulált nyugalmi nyálát gyűjtöttünk ún. köptetéses módszerrel, tehát a szájfenéken összegyűlő nyálát a betegek bizonyos időközönként a kémcsőbe ürítették.

A fogászati status felvétele során kvadránsenként minden fogat megvizsgáltunk a fogászati szonda és tükrök segítségével, majd a statuslapon jelöltük az esetlegesen hiányzó fogakat, a szuvas elváltozásokat, a töméseket és a fogpótlásokat. Ezután WHO-szonda segítségével végeztük el a parodontális szűrővizsgálatot.

Parodontális szűrővizsgálat

A Basic Periodontal Examination (BPE) egyszerű, hatékony és gyorsan kivitelezhető vizsgálati módszer, amely a fogágybetegség felderítésére szolgál. Útmutatást ad a későbbi kezelési terv felállításához, nem nyújt azonban teljes klinikai diagnózist. A szűrővizsgálat speciális, úgynevezett WHO-szondát igényel, mely gömb alakú véggel és egy referenciarrésszel rendelkezik. A referenciarrész 3,5 és 5,5 mm között található a szonda hegyétől mérve, és ezt használjuk viszonyítási alapként a klinikai vizsgálat során. Ennek lépései:

1) A fogazatot 6 részre osztottuk: jobb felső (17–14), felső front (13–23), bal felső (24–27), jobb alsó (47–44), alsó front (43–33) és bal alsó (34–37).

2) A szondánkat enyhe nyomással a sulcusba vezettük, majd az óramutató járásával megegyezően, úgynevezett „sétáló szondázással” jártuk körbe a fogakat, és foganként a mért legnagyobb értéket rögzítettük. Minden fogat vizsgáltunk, kivéve a bölcsességfogakat.

3) Minden szextánsban csak egy BPE-értéket rögzítettünk. A BPE-kód az adott szextánsban a legrosszabb értéket mutató fog értéke volt (1. táblázat).

A BPE-eredmények elemzésekor a parodontitis diagnózist állítottuk fel ($n = 20$), ha bármelyik mérési pont értéke meghaladta a 2-es szintet. Azokat az eseteket, amelyeknél az értékek nem érték el ezt a határt, a redukált parodontiummal (gingivitis) rendelkezők csoportjába ($n = 17$) soroltuk. Ez az osztályozás mind a DM-

1. táblázat A BPE- (Basic Periodontal Examination) kódok és a fogágy jellemzői. Ha a szextánsokban mért értékek közül egy is meghaladja a 2-es értéket, akkor a teljes fogágyra vonatkozó diagnózis parodontitis, kisebb BPE-értékek esetén pedig gingivitis volt

0	Szondázási mélység <3,5 mm, nincs fogkő, sem túlérő tömés/koronaszél, szondázásra nincs vérzés
1	Szondázási mélység <3,5 mm, nincs fogkő, sem túlérő tömés/koronaszél, szondázásra vérzés jelentkezik
2	Szondázási mélység <3,5 mm, van fogkő vagy túlérő tömés/koronaszél
3	Szondázási mélység 3,5–5,5 mm (a szonda referenciarésze részben az íny alatt van)
4	Szondázási mélység >5,5 mm (a szonda referenciarésze teljesen az íny alatt van)

csoport (13 fő parodontitis, 5 fő gingivitis), mind a kontrollcsoport (7 fő parodontitis, 12 fő gingivitis) tagjaira érvényes volt.

Laboratóriumi vizsgálatok

A diabeteses betegektől és a kontrollszemélyektől gyűjtött nyálmintákat a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának Laboratóriumi Medicina Intézetében analizáltuk. A nyálmintákat a laboratóriumba érkezést követően centrifugáltuk, és a sejtmentes felülúszót átpipettáztuk egy speciális, ún. szűkítő csőbe. A Cobas® 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) analizátor segítségével határoztuk meg a nyál GOT-aktivitását (UV kinetikus teszt), valamint a CRP- és a (mikro)albumin- (turbidimetriás módszerek) koncentrációkat.

Statisztikai elemzés

A statisztikai számítások és ábrák a GraphPad Prism (6.01 verzió) statisztikai elemzőszoftver (La Jolla, CA, USA) segítségével készültek. Annak érdekében, hogy meg tudjuk határozni, hogy az adatok normál/gaussi vagy nem normáloszlást mutatnak, a Kolmogorov–Szmirnov-tesztet használtuk. A kieső 'outlier' adatok azonosítását az ún. ROUT (robust regression and outlier removal) módszerrel (Q koefficiens = 1%) végeztük, és ez alapján 1 kontrollnyálminta GOT-aktivitási értékét nem vontuk be a statisztikai elemzésbe. Két csoport összehasonlítására – normáloszlás esetén – t -próbát, míg nem normáloszláskor Mann–Whitney-féle U -tesztet alkalmaztunk. A korrelációs analízis során a nemparametrikus Spearman-féle korrelációt végeztük el. A kimenetet (nyál-GOT-aktivitás) befolyásoló tényezők vizsgálatára logisztikus regressziós analízist végeztünk. A GOT diagnosztikai szerepét potenciális nyálbiomarkerként a különböző csoportokban mért eredmények felhasználásával ROC-görbe-analízissel vizsgáltuk az AUC- (area under the curve – görbe alatti terület) értékek meghatá-

rozásával. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük azt az eltérést, amely esetén a P-érték kisebb volt, mint 0,05 ($P < 0,05$).

Eredmények

A fogágybetegség súlyossága és a nyálbiomarkerek közötti összefüggések vizsgálata

A diabeteses betegekben és a BPE-kódok alapján megállapított parodontitisben szenvedőknél hipotézisünk szerint nagyobb GOT-értékekre számítottunk. Feltételeztük továbbá, hogy diabetes esetében a parodontalis status is rosszabb, mint a nem diabeteses esetekben. Vizsgálatunkban először a DM- és a kontrollcsoport tagjait hasonlítottuk össze (1. ábra és 2. táblázat), és azt tapasztaltuk, hogy a diabeteses betegek nyálmintáiban mért GOT-értékek jelentős emelkedést mutattak a kontrollcsoportéhoz képest (56 [44–107] vs. 33 [14–64] U/l, $P = 0,02$) (1/A ábra). Ezen túlmenően, azon diabeteses betegek esetében tapasztaltunk még nagyobb GOT-aktivitást (92 [55–154] vs. 48 [31–55] U/l, $P = 0,019$), akiknél parodontitis alakult ki, szemben az enyhébb fokú fogínygyulladásos (gingivitis) csoporttal (1/B ábra). Érdekes módon a kontroll- (nem DM-) csoportban ez a különbség (47 [21–64] vs. 25 [14–57] U/l, $P = 0,385$) a parodontitises és a gingivitis csoportok között nem mutatkozott szignifikánsnak (1/B ábra).

A nem megfelelően kontrollált diabeteses betegeknek ($HgbA_{1c} > 7\%$) rosszabb parodontalis status és emelkedettebb nyál-GOT-értékeket vártunk. A diabeteses csoportban a $HgbA_{1c}$ (%) és a nyálban mért GOT-aktivitás között nem szignifikáns negatív korreláció ($r = -0,097$; $P = 0,721$) mutatkozott. A DM-csoportban a fogíny-

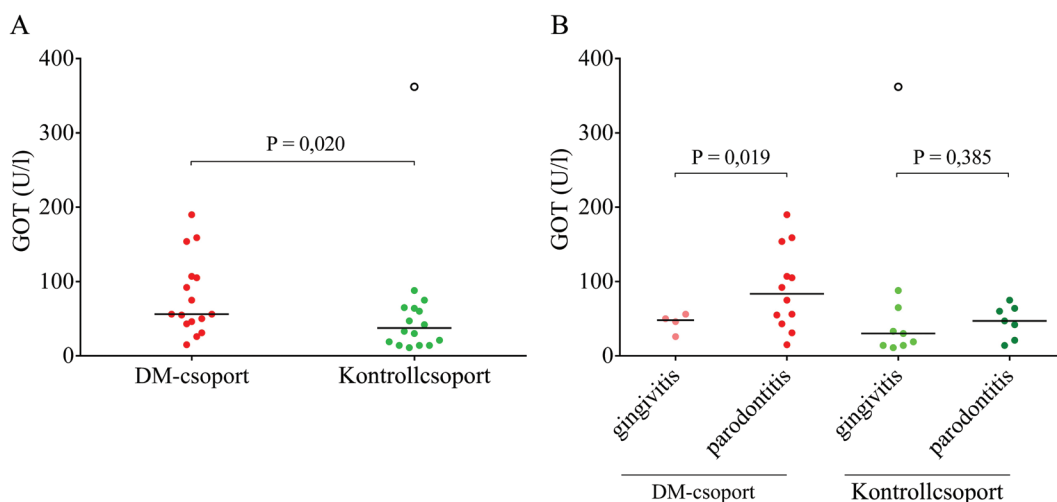
2. táblázat A vizsgálati csoport demográfiai paramétereit és a nyálmintákból mért GOT-aktivitás értékeit az egyes alcsoportokban. Az életkori adatokat és a nyálmintákból mért GOT (glutamát-oxalacetát-transzamináz)-aktivitás értékeit alcsoportokra bontva átlag \pm szórás (SD) vagy medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában tüntettük fel

Paraméterek		Életkor [év]	Nyál-GOT-aktivitás [U/l]
		Átlag \pm SD	Medián [IQR]
DM-csoport	Összes (n = 18)	65 \pm 7,8	56 [44–107]*
	Gingivitis (n = 5)	60 \pm 7,6	48 [31–55]
	Parodontitis (n = 13)	66 \pm 7,3	92 [55–154]**
Kontrollcsoport	Összes (n = 19)	61 \pm 9,9	33 [14–64]
	Gingivitis (n = 12)	60 \pm 9,9	25 [14–57]
	Parodontitis (n = 7)	62 \pm 7,3	47 [21–64]

* $P = 0,020$ DM-csoport vs. kontrollcsoport

** $P = 0,019$ parodontitis vs. gingivitis

gyulladás mértéke (BPE-pontszám) alapján a két alcsoportra osztott egyének között a vérben mért $HgbA_{1c}$ -értékek ($7,5 \pm 1,3\%$ vs. $6,6 \pm 0,5\%$, $P = 0,167$) sem mutattak jelentős különbséget. Tehát a rosszabb parodontalis status nem feltétlenül társult nagyobb $HgbA_{1c}$ -értékekhez, mivel a jobb status (gingivitis) esetén is előfordult 7% fölötti $HgbA_{1c}$ -érték. Ezen eredményeink hátterében azt feltételezzük, hogy a diabeteses betegek nagy része megfelelő terápiás kezelésben részesült, amelynek köszönhetően a $HgbA_{1c}$ -értékek a terápiás cél-értékek közelébe estek.



1. ábra

A nyálmintákból mért GOT-aktivitás (U/l) értékei a különböző vizsgálati csoportokban. Az ábra az individuális eredményeket mutatja, és a medián-értékeket (zöld színnel a kontrollcsoport, pirossal a diabeteses betegek [DM-csoport] eredményeit). A statisztikai analízis Mann-Whitney-féle U-tesztrel vagy t -próbával történt az adatok clostlásának megfelelően. Az üres kör egy 'outlier' (kiugró) értéket jelez a kontrollcsoportban, amelyet a statisztikai elemzésbe nem vontunk be

DM = diabetes mellitus; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz

A CRP-értékek mérésekor a fogágyban lévő gyulladás mértékére voltunk kíváncsiak. Ismételten a diabeteses és a kontrollszemélyeket hasonlítottuk össze, azonban a diabeteses betegek nyálmintáiban mért CRP-értékek nem mutattak jelentős eltérést ($P = 0,400$) a kontrollcsoporthoz képest. Megjegyzendő, hogy a legtöbb eredmény az alsó kimutatási határon ($0,6 \text{ mg/l}$) volt, és mindössze egy diabeteses beteg esetén mértünk $3,2 \text{ mg/l}$ -es értéket.

A nyálminták fehérjevizsgálatát (mikro)albumin-méréssel végeztük. A nyál albuminkoncentrációja ebben a vizsgálatban nem mutatott jelentős különbséget a két csoport (DM vs. kontroll) között (1139 ± 472 vs. $658 \pm 347 \text{ mg/l}$, $P = 0,230$), így a DM-csoportban tapasztalt GOT-emelkedés feltételezhetően nem a nyálminták eltérő összetétele miatt következett be.

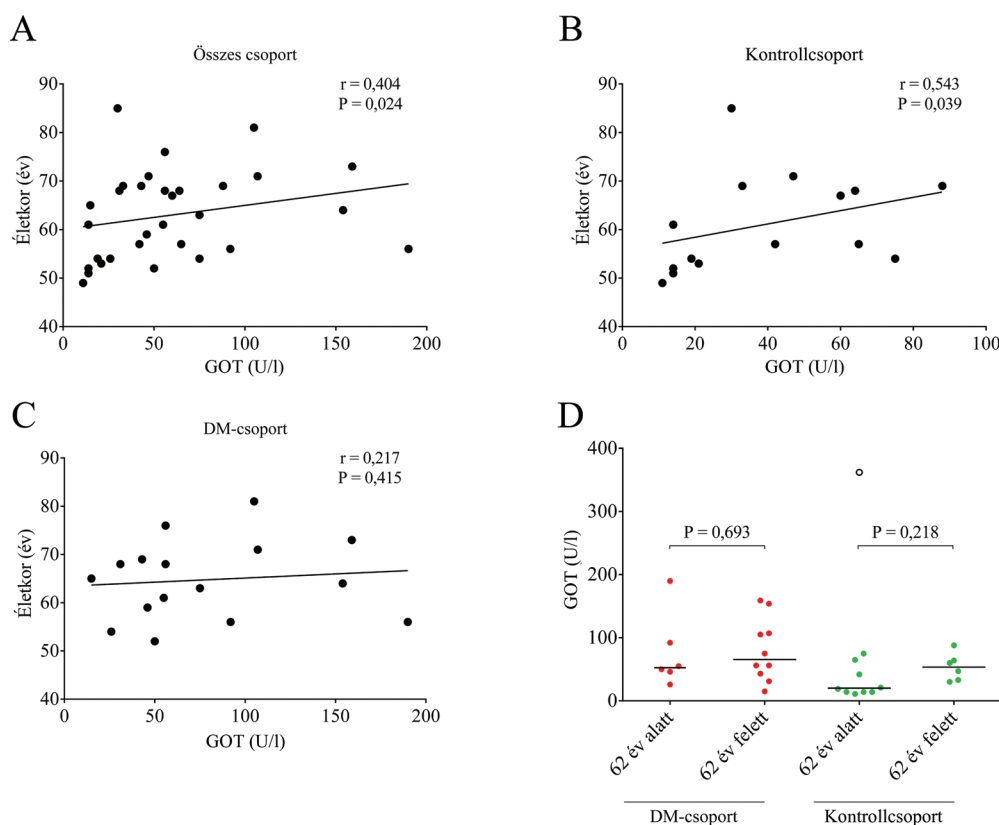
Az életkor és egyéb tényezők lehetséges hatása a vizsgált paraméterekre

A diabeteses betegek életkora tendenciózusan magasabb (65 ± 8 vs. 61 ± 10 év, $P = 0,194$) volt a kontrollcsoporthoz képest, ezért további aspektusokból is megvizsgáltuk, hogy az életkornak milyen hatása lehet a vizsgált

paraméterekre. Egyrészt megnéztük, hogy a gingivitiszes és a parodontitiszes alcsoportokban hogyan alakult az életkor. Nem találtunk szignifikáns különbséget sem a diabeteses betegek (60 ± 8 vs. 66 ± 7 év, $P = 0,136$), sem pedig a kontrollok (60 ± 10 vs. 62 ± 7 év, $P = 0,725$) esetében (2. táblázat).

Ezt követően megvizsgáltuk a nyál-GOT-aktivitás és az életkor kapcsolatát. Spearman-féle korrelációval pozitív összefüggést ($r = 0,404$, $P = 0,024$) figyeltünk meg az életkor és a nyál-GOT-aktivitás között a teljes (összevont) csoportban (2/A ábra), ami a kontrollszemélyek körében mutatkozott továbbra is szignifikánsnak ($r = 0,543$; $P = 0,039$) (2/B ábra), de külön a DM-csoportban már nem találtunk ilyen mértékű összefüggést ($r = 0,217$; $P = 0,415$) (2/C ábra). Amikor az átlagéletkor (62 év) alapján két alcsoportra bontottuk a bevont személyeket, akkor sem tapasztaltunk további különbséget a GOT-aktivásban, sem a diabeteses ($P = 0,693$), sem pedig a kontrollcsoportban ($P = 0,218$) (2/D ábra). Végül az életkor a HgbA_{1c}-szintekkel sem mutatott összefüggést ($r = -0,167$; $P = 0,521$) a diabeteses csoportban. Összességében az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben a vizsgálati eredményeket.

A nyál GOT-aktivitását a dohányzáson, a felső légúti fertőzésen és az életkoron túl más tényezők, például a



2. ábra

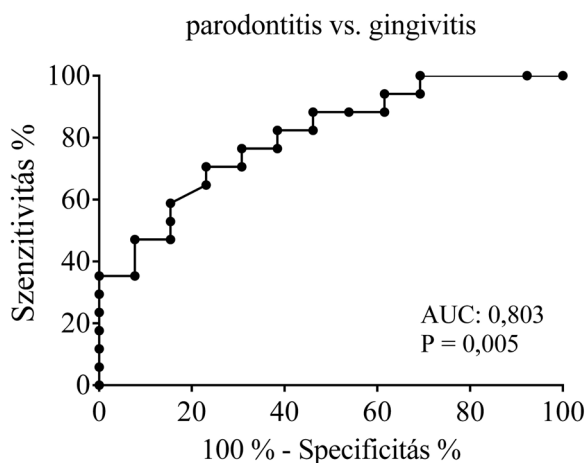
Az életkor lehetséges hatásának vizsgálata a GOT-értékekre. A korrelációs analízis Spearman-féle teszttel történt. A: Teljes csoport. B: Kontrollszemélyek. C: Diabeteses betegek. D: Az individuális nyál-GOT-eredmények és a mediánértékek (zöld színnel a kontrollgyének [kontrollcsoport], pirossal a diabeteses betegek [DM-csoport]). A statisztikai analízis Mann-Whitney-féle U-teszttel történt. Az üres kör egy 'outlier' (kiugró) értéket jelez a kontrollcsoportban, amelyet a statisztikai elemzésbe nem vontunk be

DM = diabetes mellitus; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz

nem, különböző gyógyszerek vagy terápiás szerek is befolyásolhatják, ezért az adatok elemzéséhez többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk, ez azonban nem adott szignifikáns eredményt. A logisztikus regressziós analízissel a DM-csoportban egy rizikótendencia (OR: 3,15 [95% CI: 0,68–14,5], $P = 0,14$) látszik, de szükséges lenne a számítást az egyes alcsoportok elemszámának növelését követően újra elvégezni.

A nyál-GOT diagnosztikai szerepének vizsgálata ROC-analízissel

A GOT diagnosztikai szerepét potenciális nyálbiomarkerként a különböző csoportokban mért eredmények felhasználásával ROC-görbe-analízissel vizsgáltuk az AUC-értékek meghatározásával. A diabeteses betegek és az egészséges kontrollszemélyek elkülönítésére vonatkozó AUC-érték 0,744 (95% CI, 0,570–0,917; $P = 0,021$) volt. Ezek alapján a 49 U/l-es „cut-off”, avagy küszöbértéket meghaladó, nyálban mért GOT-aktivitás 66,7%-os szenzitivitással és 68,8%-os specificitással képes elkülöníteni a két csoportot, de megjegyzendő, hogy erre a célra sokkal alkalmasabb véralapú tesztek állnak rendelkezésre. Amennyiben a gingivitis és a parodontitis elkülönítésére határoztuk meg az AUC-értéket ugyanarra a GOT-vágóértékre (49 U/l) vonatkozóan (AUC: 0,803 [95% CI, 0,647–0,959]; $P = 0,005$) (3. ábra), azt tapasztaltuk, hogy ezt a két klinikai állapotot a vizsgált betegcsoportokban még hatékonyabban tudta elkülöníteni egymástól (szenzitivitás: 76,5%, specificitás: 69,2%), ugyanakkor az alcsoportok limitált elemszáma miatt külön ROC-analízis a DM-csoportban nem készült.



3. ábra

A GOT mint potenciális nyálbiomarker diagnosztikai szerepének vizsgálata ROC-görbe-analízissel, mely alapján a GOT 49 U/l-es „cut-off” érték mellett 0,803-as AUC-értékkel ($P = 0,005$) képes elkülöníteni a gingivitis és a parodontitis alcsoportokat

AUC = görbe alatti terület; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; ROC = ROC-görbe elemzés

Megbeszélés

Ma már széles körben elfogadott, hogy a parodontitis a cukorbetegség egyik lehetséges szövődménye [23], illetve az emelkedett vércukorszint is jelentősen növelheti az állcsontnekrozisok számát invazív fogorvosi vagy szájszsebészeti beavatkozásokat követően [24]. A nyálból származó biomarkerek sokat segíthetnek a parodontitis értékelésében, de cukorbetegségben a mért koncentrációk megváltozhatnak. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a hyperglykaemia befolyásolhatja a gazdaszervezet gyulladási válaszreakcióját [20]. A nem megfelelően kezelt cukorbeteg körében jelentősen növekedhet a parodontitis kialakulásának kockázata. Ugyanakkor további kutatások [23] arra utalnak, hogy az előrehaladott parodontitis nemcsak a szájüregi egészséget veszélyezteti, hanem negatív hatással lehet a glykaemiás kontrollra is, ezzel tovább súlyosbítva a metabolikus egyensúly felborulását. A kóros HgbA_{1c}-értékek befolyásolhatják a parodontalis állapotot túl az orális biofilm összetételét és a nyál interleukinszintjét is. *Kassab és mtsai* krónikus parodontitisben szenvedő, 2-es típusú cukorbeteg tunéziaiakat vizsgáltak, összehasonlítva a stabil, parodontitis csoportokkal. Ennek érdekében értékelték a subgingivális biofilm összetételét és a nyálban található interleukin mennyiségét, továbbá elvégezték a fogágy klinikai állapotáról információt nyújtó vizsgálatokat is, valamint meghatározták a szondázásra bekövetkező ínyvérzést és a klinikai tapadásvesztést. Azt találták, hogy a magasabb HgbA_{1c}-szintek befolyásolják a parodontalis status és a nyálban lévő interleukin (IL1 β , IL6 és IL10) mennyiségét, ugyanis nagyobb értékek esetén a parodontalis status is rosszabb volt [25].

Egy metaanalízis szerint a parodontalis kezelés összefüggésbe hozható a glykaemiás kontroll javulásával, és a HgbA_{1c} 0,4%-os csökkenését írták le [23]. Ezt megerősíti *Sundar és mtsai* vizsgálata, akik 266 diabeteses betegnél vizsgálták a nem sebészi parodontalis terápia hatását a HgbA_{1c}-értékek alakulására 6 hónapos követési időszak után. Szignifikáns csökkenést tapasztaltak az enyhe/közepesen súlyos parodontitisben szenvedő diabeteses betegeknél [26]. Ugyanakkor más szerzők szerint a nem sebészeti parodontalis kezelés nem javította a glykaemiás kontrollt cukorbeteg, valamint közepesen súlyos vagy előrehaladott krónikus parodontitisben szenvedő betegeknél. Ezek az eredmények nem támasztják alá a nem sebészeti parodontalis kezelés hatékonyságát cukorbetegknél a HgbA_{1c}-szintjének csökkentése céljából [27].

Bár vizsgálatunkban nem elemeztük a parodontalis terápia hatását a HgbA_{1c}-értékekre, de feltételeztük, hogy a parodontalis szűrővizsgálat rosszabb eredményei (3-as és 4-es értékek szextánsokként) emelkedettebb HgbA_{1c}-értékekhez társulnak. A BPE- és a HgbA_{1c}-értékek azonban nem mutattak jelentős különbséget a két alcsoport között (gingivitis vs. parodontitis). A páciensek korábban részesültek ugyan a gyökérfelszín megtisztításában, de a vizsgálatot és a mintavételt megelőző 3 hónapban

ilyen kezelés nem történt, és szájhigiénés instrukciót sem kaptak. A rosszabb parodontalis status így nem feltétlenül társult emelkedettebb HgbA_{1c}-értékhez, és jobb status esetén is voltak 7% feletti HgbA_{1c}-értékek. Ennek hátterében az állhat, hogy a diabeteses betegek kezelésben részesülnek, ezért a HgbA_{1c}-értékek a terápiás céltartományban vagy annak közelében voltak. Feltételeztük továbbá azt is, hogy a magasabb HgbA_{1c}-értékek a nyálban magasabb GOT-értékekkel társulnak. A vizsgált betegcsoportban viszont statisztikailag nem kaptunk szignifikáns összefüggést.

Totan és mtsai szerint a nyálban lévő GOT-érték jól használható a parodontalis folyamat monitorozására. A parodontalis szövetpusztulás a nyál magasabb GOT-szintjével függhet össze. A nyál GOT-aktivitásának növekedését a szerzők bizonyítottan összefüggésbe hozták az alveolaris csontvesztéssel, amely a parodontalis betegség egyik fő jellemzője [28]. Ezt az eredményt újabb kutatások is megerősítették [21, 28, 29]. *Alsaykhan és mtsai* a nyál-GOT-aktivitás statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták ki gingivitisben és parodontitisben szenvedő betegekben. Eredményeik azt jelezték, hogy a nyál GOT-szintje magasabb azon betegek esetében, akiknél a fogágy klinikai vizsgálata során ínyvérzés jelentkezik, és parodontalis tasak található [29]. Egy összefoglaló közleményben arról számoltak be, hogy a GOT elsősorban a sejtkárosodás következtében szabadul fel és kerül a nyálba, ahol emelkedett szintje összefüggésbe hozható a fogágybetegség progressziójával [20]. Több szerző is meghatározta közleményében a nyálban mért GOT-értékeket egészséges és fogágybetegségben szenvedő pácienseknél, és a kontrollcsoporthoz képest 2–3-szorosan emelkedett GOT-aktivitást detektáltak nemcsak parodontitisben, de már gingivitisben is [21, 28, 29]. Az általunk kapott adatok hasonlóak a nemzetközi irodalmi adatokhoz. A diabeteses betegek nyálmintáiban mért GOT-értékek jelentős emelkedést mutattak a kontrollcsoporthoz hasonlítva, valamint nagyobb GOT-aktivitást kaptunk rosszabb parodontalis status esetén is. Véleményünk szerint a GOT-aktivitás nyálból történő meghatározása alkalmas lehet a folyamat progressziójának pontosabb megítélésére diabeteses betegeknél, ugyanis vizsgálati eredményeink alapján a nyálmintákban az emelkedett GOT-értékek a diabetes és a parodontitis együttes hatásának tulajdoníthatók, mivel azoknál a diabeteses betegeknél tapasztaltunk még nagyobb GOT-aktivitást, akiknél parodontitis alakult ki. Ezen eredményeinket a dohányzás sem befolyásolta, mert vizsgálatunkban nem vehettek részt akik dohányterméket fogyasztanak, az ugyanis esetleg emelhetne volna a nyál GOT-aktivitását [21]. Fontos továbbá kiemelni, hogy a nyál GOT-aktivitását a dohányzáson, a felső légúti fertőzésen és az életkoron túl más tényezők, például a nem, különböző gyógyszerek vagy terápiás szerek is befolyásolhatják, ezért többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk, amely ebben a vizsgálatban nem mutatott ugyan szignifikáns eltérést, de ezt a számítást az egyes alcsoportok elemszámának növelését

követően lehetne megbízhatóan elvégezni egy nagyobb tanulmány keretein belül.

Jelen tanulmányunkban a cukorbeteg és a kontrollcsoportban nem tapasztaltunk jelentős különbséget a betegek átlagéletkorában, ugyanakkor az életkor bizonyos körülmények között módosíthatja a kapott eredményeket, így fontos lehet meghatározni azt is, hogy ez a tényező miként hathat a GOT-értékekre. *Cesco és mtsai* vizsgálatában 60 kiválasztott beteg (20 férfi és 40 nő, 22–72 évesek) szerepelt, a betegek átlagéletkora 37 év volt. Azt találták, hogy a 4-es CPITN- (Community Periodontal Index of Treatment Needs) kódot mutató betegek nyálában a GOT szintje magasabb volt, mint az alacsonyabb kóddal rendelkező betegeknél [30]. Egy másik vizsgálatban *Totan és mtsai* 50 fiatal és középkorú beteget vizsgáltak, és eredményeik azt mutatták, hogy a parodontalis pusztulás összefügg a nyál magasabb GOT-szintjével [28]. Az életkor és a nyál GOT-aktivitása között pozitív összefüggést figyeltünk meg, de ez csak a kontrollszemélyek körében mutatkozott szignifikánsnak. Amikor azonban a vizsgálati személyeket az átlagéletkor (62 év) alapján két alcsoportra osztottuk, nem találtunk további különbséget a GOT-aktivitásban egyik csoportban sem. Emellett előzetes vizsgálatunkba, a betegek idősebb átlagéletkora miatt, nem tudtunk olyan egészséges kontrollszemélyeket bevonni, akiknél sem gingivitis, sem parodontitis nem volt jelen. *Alsaykhan és mtsai* viszont fiatalabb (25–50 éves) pácienseket vizsgálva tudtak 3 csoportot felállítani és így értékelni a nyál GOT-aktivitását (egészséges kontrollok: 20 [5–35] U/l, gingivitis: 46 [22–70] U/l és parodontitis: 91 [52–130] U/l) [29]. *Totan és mtsai* szintén fiatalabb (25–55 év), de nem diabeteses csoportokban vizsgálták a nyál GOT-aktivitását (kontrollcsoport: 15 ± 11 U/l és parodontitises csoport: 82 ± 23 U/l) [28].

Egyes szerzők szerint a nyál (mikro)albumin-koncentrációjának változása is diagnosztikai értékkel bírhat. *Meurman és mtsai* idős korú betegeket vizsgáltak, külön csoportot képezve az általános betegségben szenvedő idősebb egyéneknek és a hospitalizált betegeknél. A stimulált nyálát 5 percig gyűjtötték, és azt találták, hogy a kórházi kezelésre szoruló, rosszabb állapotú betegek esetén szignifikánsan nagyobb volt a nyál albuminkoncentrációja az általános populációhoz képest (451 ± 332 vs. 205 ± 180 mg/L, P<0,001) [31]. *Seniya és mtsai* diabetes mellitusban szenvedő parodontitises betegekben vizsgálták a nyál glikoziláltalbumin-koncentrációját. A nem sebészi parodontalis kezelés szignifikáns csökkenést eredményezett mind a diabeteses betegek, mind a kontrollcsoport esetén [32]. Jelen vizsgálatunkban más tanulmányokhoz hasonlóan [19, 28] nem stimulált nyugalmi nyálmintákat gyűjtöttünk, és méréseink során nem tudtunk jelentősebb különbséget kimutatni a nyál (mikro)albumin-koncentrációjában a két fő vizsgálati csoport között. *Gomes-Filho és mtsai* kimutatták, hogy a krónikus parodontitisben szenvedő betegekben emelkedett a szérum-CRP-szint, ami az akut és krónikus gyul-

ladásra adott akutfázis-válasz része [33]. A CRP mint gyulladási biomarker könnyen meghatározható a nyálmintából is, jelentőségéről azonban parodontitis esetén még kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. *Hadžić és mtsa* 12 nem dohányzó betegnél gyűjtöttek nyálmintát és határozták meg a CRP-értékeket. Úgy találták, hogy a nem sebészi parodontális kezelés hatására a CRP-érték csökkent ugyan, mértéke azonban nem volt statisztikailag szignifikáns [34]. Tanulmányunkban a CRP-értékek nem mutattak jelentős eltérést a kontrollcsoporthoz hasonlóan. A legtöbb eredmény a detektálási határ alsó tartományában volt, egy diabeteses beteg esetén mértünk 3,2 mg/l-es értéket. Ezek alapján a jövőben a gyulladásra szenzitív IL6- és TNF α -szinteket [13] lenne érdemes megvizsgálni.

Következtetés

A parodontitis olyan gyulladási állapot, amely irreverzibilisen károsítja a fogakat körülvevő szöveteket, és ez a folyamat kezelés nélkül fogvesztéshez vezethet. A magas vércukorszint, megzavarva a szervezet immun-gyulladási válaszát, tovább fokozhatja a fogágybetegség súlyosságát, ezért a diabetes a parodontitis egyik legfontosabb rizikófaktora. Vizsgálatunkból kiderült, hogy a diabeteses betegek nyálmintáiban mért GOT-értékek jelentős emelkedést mutatnak a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Ezenkívül azon diabeteses betegek esetében volt nagyobb a GOT-aktivitás, akiknél parodontitis alakult ki, szemben az enyhébb fokú gingivitisssel. Tehát a parodontális szövetek pusztulása következtében a nyálban lévő GOT szintje megemelkedhet, utalva a betegség progressziójára. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy az életkor nem befolyásolta a vizsgált paramétereket, és a CRP-értékek sem mutattak szignifikáns eltérést a kontroll- és a diabeteses csoport között. Tehát a diabetes és a parodontitis járulhatott hozzá a nyálmintákban tapasztalt emelkedett GOT-aktivitáshoz, ugyanakkor az egyes alcsoportok számának növelésével, illetve egyidejű vér- és követéses vizsgálatokkal szükséges lenne megerősíteni eredményeinket. Fontos kiemelni, hogy a nyál diagnosztikai célból történő gyűjtése nem invazív módon történik, többször könnyen megismételhető, ami előnyt jelenthet az egyéb vizsgálatokkal szemben. Mindent összevetve elmondható, hogy a nyálban található egyes biomarkerek segíthetik a parodontitis progressziójának megítélését, valamint hasznosak lehetnek a parodontális betegség és az egyes krónikus szisztémás kórállapotok közötti összefüggések felderítésében.

Anyagi támogatás: A szerzők a kutatómunkához anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: F. Zs., B.-T. A.: Laboratóriumi vizsgálatok, irodalomkutatás és a közlemény megírása. F. A.: A fogászati vizsgálat gyakorlati kivitelezése és iro-

dalomkutatás. N. B., V. I.: A közlemény végleges tartalmának és formájának összeállítása és végső ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek sem pénzügyi, sem személyes, sem egyéb érdekeltségeik, amelyek a dolgozat megírását befolyásolták volna.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *dr. Kappelmayer János* professzor úrnak a kézirat szakmai véleményezéséért, *Szakácsné Szilágyi Erikának* a laboratóriumi mérésekben nyújtott technikai segítségéért és *dr. Nagy Attilának* a statisztikai számításokért.

Irodalom

- [1] Gera I. (ed.) Periodontology. [Gera I. (szerk.) Parodontológia]. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009. [Hungarian]
- [2] Palumbo A. The anatomy and physiology of the healthy periodontium. Gingival diseases: their aetiology, prevention and treatment. InTech. 2011; 1–22.
- [3] Szabó B, T Szabó V, Fráter M. Application of digital technique in the diagnosis of periodontal diseases and in surgical planning. [Digitális technika alkalmazása parodontális betegségek diagnosztikájában és a sebészi megoldás tervezésében.] Orv Hetil. 2022; 163: 1005–1011. [Hungarian]
- [4] Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2001; 25: 8–20.
- [5] Vályi P, Farkas K, Tripolszki K, et al. European recurrent missense mutation in a Hungarian pedigree with Papillon-Lefèvre syndrome. [Rekurrens európai misszensz mutáció egy magyar Papillon-Lefèvre-szindrómában szenvedő családban.] Fogorv Szle. 2014; 107: 87–92. [Hungarian]
- [6] Novák T, Radnai M, Kozinszky Z, et al. Effect of the treatment of periodontal disease on the outcome of pregnancy. [Fogágybetegség kezelésének hatása a terhesség kimenetelére.] Orv Hetil. 2018; 159: 978–984. [Hungarian]
- [7] Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. Int Dent J. 2021; 71: 462–476.
- [8] Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ 2006; 175: 165–170.
- [9] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia 2012; 55: 21–31.
- [10] Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. BMC Oral Health 2020; 20: 204.
- [11] Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, et al. Periodontitis and implant complications in diabetes. Periodontol 2000. 2022; 90: 88–105.
- [12] Deshpande K, Jain A, Sharma R, et al. Diabetes and periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2010; 14: 207–212.
- [13] Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016; 70: 26–37.
- [14] Rao PV, Laurie A, Bean ES, et al. Salivary protein glycosylation as a noninvasive biomarker for assessment of glycemia. J Diabetes Sci Technol. 2015; 9: 97–104.
- [15] Patil PB, Patil BR. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. J Indian Soc Periodontol. 2011; 15: 310–317.
- [16] Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001; 85: 162–169.

- [17] Lendvai-Emmert D, Emmert V, Fusz K, et al. Diagnostic challenges in pediatric cow's milk protein allergy. [A gyermekkori tehéntejfehérje-allergia diagnosztikai kihívásai.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1311–1318. [Hungarian]
- [18] Aps JK, Martens LC. The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005; 150: 119–131.
- [19] Miller CS, Ding X, Dawson DR 3rd, et al. Salivary biomarkers for discriminating periodontitis in the presence of diabetes. *J Clin Periodontol.* 2021; 48: 216–225.
- [20] Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, et al. Salivary markers for periodontal and general diseases. *Dis Markers* 2016; 2016: 9179632.
- [21] Patil AS, Ranganath V, Kumar CN, et al. Evaluation of salivary biomarkers of periodontitis among smokers and nonsmokers: a novel study. *J Family Med Prim Care* 2020; 9: 1136–1142.
- [22] Nagy G. (ed.) Diseases of salivary glands. [Nagy G. (szerk.) Nyálmirigybetegségek]. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000. [Hungarian]
- [23] Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J.* 2014; 217: 433–437.
- [24] Kammerhofer G, Somogyi KS, Biczó Z, et al. Relation between medication-related jaw necrosis and blood glucose levels. A retrospective epidemiological study. [A gyógyszer okozta állcsont-nekrózis és a vércukorszint kapcsolata. Retrospektív epidemiológiai vizsgálat.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 599–605. [Hungarian]
- [25] Kassab A, Ayed Y, Elsayed SA, et al. Glycated hemoglobin influence on periodontal status, pathogens and salivary interleukins in type II diabetic Tunisian subjects with chronic periodontitis. *J Dent Sci.* 2021; 16: 614–620.
- [26] Sundar C, Ramalingam S, Mohan V, et al. Periodontal therapy as an adjunctive modality for HbA1c reduction in type-2 diabetic patients. *J Educ Health Promot.* 2018; 7: 152.
- [27] Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2523–2532.
- [28] Totan A, Greabu M, Totan C, et al. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 612–615.
- [29] Alsaykhan K, Khan NS, Aljumah MI. Comparative evaluation of salivary enzyme in patients with gingivitis and periodontitis: a clinical-biochemical study. *Cureus* 2022; 14: e20991.
- [30] Cesco RT, Ito IY, de Albuquerque RF. Jr. Levels of aspartate aminotransferase (AST) in saliva of patients with different periodontal conditions. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 752–755.
- [31] Meurman JH, Rantonen P, Pajukoski H, et al. Salivary albumin and other constituents and their relation to oral and general health in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 432–438.
- [32] Seniya KM, Baiju KV, Ambili R. Evaluation of salivary glycated albumin in periodontitis patients with and without type 2 diabetes mellitus and its changes with non-surgical periodontal therapy. *Niger J Clin Pract.* 2023; 26: 1257–1263.
- [33] Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol.* 2011; 82: 969–978.
- [34] Hadžić Z, Puhar I. C-reactive protein in saliva of non-smoking patients with periodontitis (a pilot study). *J Health Sci.* 2021; 11: 98–101.

(Fejes Zsolt dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: fejes.zsolt@med.unideb.hu)

„*Mutare quod non possis, ut natum est, feras.*”
 (Amin nem tudsz változtatni, úgy tűrd, ahogy van.)