

Semmelweis Egyetem Budapest, Fogorvostudományi Kar, V. évfolyamos hallgató*
Semmelweis Egyetem Budapest, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika**

A metformin hatása a szájüregi elváltozásokra

SOMOGYI KATA SÁRA*, DR. NÉMETH ZSOLT**, DR. UJPÁL MÁRTA**

A metformin egy biguanid antidiabetikum, melyet a 2. típusú diabetes kezelésére alkalmaznak. Kedvezően befolyásolja az inzulinrezisztenciát, de emellett több támadásponton is csökkenti a daganatsejtek onkogenetikus hatását, mérsékli az oxidatív stresszt és a szervezet gyulladásoz reakcióit.

Tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ a szakirodalom áttekintése alapján, hogy a metformin befolyásolja-e és milyen módon a szájüregi elváltozásokat. A PubMed és a Google Scholar adatbázisából 26 tanulmány képezi publikációnk alapját, melyek elsősorban a metformin parodontiumra és fej-nyak malignomákra gyakorolt hatásáról számolnak be, illetve tárgyalják az összefüggéseket ezen betegségek és a diabetes között. Klinikai, többéves követéses vizsgálatok eredményeként megállapították, hogy krónikus parodontitis nem diabeteseseknél az 1%-os metformin helyi alkalmazásával javultak a páciensek gyulladásoz tünetei, és csökkent a csontvesztés mértéke. Cukorbetegknél a metformin szisztémás alkalmazása kedvezően befolyásolta a parodontális státuszt. A metformin szisztémás adásakor különböző jelátviteli útvonalakon keresztül csökkenti a daganatsejtek onkogenetikus hatását. A publikációk igazolták, hogy a szisztémásan alkalmazott metformin fej-nyak tumoros páciensek körében is csökkenti a malignus daganatok kialakulásának gyakoriságát, fokozza a sugár- és kemoterápiák hatékonyságát és javítja a daganatos túlélést diabeteses és nem diabeteses betegeknek egyaránt. Több szerző javasolja a metformin komplementer kezelésként való alkalmazását a hagyományos daganatterápiás eljárások támogatására.

Kulcsszavak: metformin, parodontitis, fej-nyak daganatok

Bevezetés

A metformin egy biguanid antidiabetikum, a 2. típusú diabetes kezelésére alkalmazzák elsősorban. Két ír kémikus, *Emile Werner* és *James Bell* 1922-ben, Dublinban állították elő elsőként a metformint a pillangós virágúak családjába tartozó orvosi kecskerutából (*Galega officinalis*) [23]. A metabolikus szindrómát, inzulinrezisztenciát kedvezően befolyásolja, de emellett egyéb, élettani hatásai is jelentősek, melyek közül kiemelendő, hogy csökkenti a májból onkogenetikus hatását, illetve a hiperglikémia rendezése által a citosztatikus terápiákkal szembeni rezisztenciáját. A készítmény a szervezet inzulinra adott válaszát igyekszik helyreállítani, csökkenti a pancreasból glikoneogenezis útján felszabaduló glükóz mennyiségét az adozin-monofoszfát kináz (továbbiakban AMPK) aktiválásával, ami a fent említett folyamat kulcsenzimeit gátolja, illetve csökkenti azok felszívódását a gastrointestinalis rendszerből, miközben nem okoz hipoglikémiát. [24] Ezek a folyamatok gátolják a tumorok terjedését is, mely hatásokat először a tápcsatornát érintő és az endometrium tumorok esetén igazolták. Egyes megfigyelések azt mutatják, hogy mindez érvényes a fej-nyak régiót érintő precancerosus és cancerosus állapotok esetében is [16]. Ezenkívül a metformin hatékonyan csökkenti a gyulladást és az oxi-

datív stresszt, és modulálja az osteoblast apoptózist is. Több tanulmány igazolja, hogy csökkenti a csont leépülését parodontitis esetében. [4, 9] Ez a krónikus szájüregi gyulladás, amely főleg a fogakat támasztó szöveteket érinti, a világ népességének 10-15%-ánál fennáll. [7, 8, 11] A parodontitis és a diabetes szoros kapcsolatban állnak egymással, a parodontális gyulladás akár fel is erősítheti az inzulinrezisztenciát. Mi több, a kettő együttesen növeli az ischaemiás szívbetegségek és diabeteses nephropathiák miatti halálozást is. [14] Ennek megfelelően a parodontálishan érintett, 2. típusú diabetesben szenvedő betegek szájüregi ellátása egy egész szervezetre kiható kezelésnek mondható. Tanulmányunkban arra a kérdésre keressük a választ az aktuális szakirodalom áttekintése alapján, hogy a metformin kezelése milyen hatással van a különböző szájüregi elváltozásokra. A hazai szakirodalomban nem találtunk olyan publikációt, amely ezzel a témával foglalkozna.

Vizsgálati módszer

A szakirodalmi források gyűjtésében a PubMed és a Google Scholar voltak segítségünkre. Keresőszavaink a következők voltak: *metformin*, *oral cancer*, *mouth neoplasm*, *insulin resistance*, *periodontitis*, *diabetes mel-*

litus. A kapott találati eredmények közül az elmúlt 20 év azon tanulmányait választottuk ki, amelyek metformin kezeléssel kapcsolatos eset-kontroll, vagy klinikai vizsgálatok alapján mutattak összefüggést a diabetes mellitus, a parodontitis, illetve a fej-nyaki malignitások között. A keresés eredményeként 26 cikk képezi dolgozatunk alapját.

Eredmények

A 26 publikációból 14 tanulmány irodalmi áttekintés, 2 publikáció metaanalízis, 10 pedig randomizált klinikai vizsgálatokat tárgyal. Az eredmények szempontjából releváns 15 cikkből 8 foglalkozik a metformin parodontológiai hatásaival, 7 pedig a fej-nyak régió malignus folyamataival való kapcsolatával.

A parodontitisszel kapcsolatos publikációk elsősorban ázsiai szerzőktől származnak, de brazil kutatók is kiemelten foglalkoztak a témával. A nem cukorbeteg, fogágybetegséggel rendelkező páciensek körében lokálisan, általában 1%-os gél formájában alkalmazták a metformint, míg a diabeteses, szintén parodontitisszel rendelkező betegek esetében szisztémásan.

Az indiai *Pradeep és mtsai* 0,5% és 1,5%-os géleket is használtak. Vizsgálataik alapján a készítmények közül az 1%-os metformin-gél javította legnagyobb mértékben az intraossealis defektusokkal rendelkező, krónikus parodontitisben szenvedő, nem diabeteses betegek parodontológiai státuszát a harmadik és a hatodik havi kontroll alapján. [13]

Dohányzó, nem diabeteses populációban végzett vizsgálataik során is bizonyították a lokálisan alkalmazott 1%-os metformin-gél hatékonyságát. [15]

Akram és mtsai ugyancsak 1%-os metformint használtak nem diabeteses krónikus parodontitisszel rendelkező betegcsoportban. Ők a parodontopatogén mikroorganizmusokat, elsősorban a metformin porphyromonas gingivalisszal való kölcsönhatásukat vizsgálták. A metforminnal kezelt páciensek körében csökkentek a fenti kórokozók által kiváltott gyulladási válaszok. [1]

Sun és mtsai vizsgálatai igazolták a Szecsuaí Egyetemről, hogy a metformin nem csak lokálisan fejt ki kedvező hatást a fogágyra, hanem szisztémásan is. Azoknak a diabeteses, parodontitisszel rendelkező egyéneknek a szájüregi flórájában, akiket szisztémásan metforminnal kezeltek, a parodontopatogén kórokozók száma és összetétele közelebb áll az egészséges kontrollcsoportéhoz. [20]

De Araújo és mtsai tanulmánya laboratóriumi körülmények között vizsgálta a metformin adása mellett bekövetkező csontvesztés mértékét. Az állatkísérletek eredményei szerint a szisztémásan adott metformin-hidroklorid jelentősen csökkentette fogágybetegségek esetén a csontvesztést. [4]

A 7 publikáció, mely a fej-nyak daganatok és a metformin kapcsolatát tárgyalja, az Egyesült Államokból, Taiwanból és Brazíliából származik. A cikkekből arra következtethetünk, hogy a metforminnal szisztémásan kezelt

diabeteses, fej-nyak daganatos betegek gyógyulási, túlélési esélyei jobbak a más antidiabetikummal kezeltékéhez viszonyítva. Nem cukorbeteg, de a régiót érintő malignus elváltozásokban szenvedők esetén pedig fokozta a rosszindulatú daganatok kezelése során alkalmazott kiegészítő terápiák hatékonyságát.

Yen és mtsai kutatása egy 10 éves követéses vizsgálattal azt bizonyította, hogy a metforminnal kezelt cukorbeteg körében 34%-kal alacsonyabb a fej-nyak régióban kialakuló malignus daganatok valószínűsége, mint az egyéb kezelésben részesült diabeteses csoportban. [25]

Skinner és mtsai tanulmánya azt igazolta, hogy a metforminnal kezelt, nem diabeteses, fej-nyak daganatos betegek jobban reagáltak a neoadjuváns terápiára és a sugárkezelésre. [18]

Stokes és mtsai Coloradoból arról számolnak be, hogy a daganatos, diabeteses betegek 2 éves daganat-specifikus túlélése metformin kezelés esetén szignifikánsan jobb. [19]

De Oliveira Figueiredo és mtsai publikációja bizonyította a metformin daganatsejt apoptózisra gyakorolt kedvező hatását fej-nyak tumoros betegeknél. A brazil cikk egy 3 éves követéses vizsgálat után arról számol be, hogy a metformint használó fej-nyak tumoros betegek körében alacsonyabb a diabetes mellitus előfordulási gyakorisága. [5]

Megbeszélés

Az irodalmi áttekintés alapján bizonyítottnak látszik, hogy a metformin szisztémás és helyi alkalmazása is jelentősen befolyásolja a szájüregi egészséget diabeteses és nem diabeteses betegpopulációban egyaránt. A diabetes mellitus korunk népbetegségének tekinthető, előfordulási gyakorisága világszerte folyamatosan növekszik. Ez a tendencia hazánkban is észlelhető, ahol a legújabb adatok szerint gyakorisága a felnőtt lakosság körében eléri a 7%-ot, egyes források szerint a 9,3%-ot is. [10, 26] A fej-nyak malignus daganatai világviszonylatban a 6. leggyakrabban előforduló rosszindulatú tumortípusok. Hazánk a szájüregi és fej-nyak daganatos morbiditási és mortalitási ranglistát Európában vezeti, de világviszonylatban is „dobogós” helyünk van. [2, 6]

Az utóbbi évtizedek kutatásai igazolták az összefüggéseket a diabetes és a malignus folyamatok között, így ezen két nagy betegségcsoport kapcsolatának vizsgálata kiemelt fontosságú. [21, 22]

A diabetes mellitus régóta ismert szájüregi szövődésének a fogágyra gyakorolt kedvezőtlen hatása. A parodontitis mint krónikus szájüregi gyulladás az átlagpopulációban is gyakori. Egyes szerzők szerint a világ lakosságának 10-15%-át érinti, mások szerint az 50–60 éves korcsoportban a 90-95%-ot is elérheti. [7, 8, 11] A parodontális megbetegedések kialakulásában nagy szerepe van a szervezet kórokozókra adott gyulladási

válaszreakciójának. Amennyiben a gyulladásos reakció citokinjei és a különböző bakteriális eredetű termékek hatására az osteoclastok és az osteoblastok aktivitásának egyensúlya az előbbieik irányába tolódik el, úgy gyulladás indukálta csontvesztés lép fel. Hasonló folyamatok játszódnak le a diabeteses betegek-nél is. A parodontális patogének által indukált, tartósan fennálló hiperglikémia következtében kialakult fokozott immunválasz hosszú távon károsíthatja a fog támasztószöveteit. A metformin helyi és szisztémás gyulladás-csökkentő hatása révén megállítja a szövetkárosító folyamatokat, modulálja az osteoblast apoptózist. Ezen mechanizmusok révén javítja a diabeteses és nem diabeteses krónikus parodontitisben szenvedő betegek fogágyállapotát.

A metformin csökkenti az oxidatív stresszt és mérsékli az inzulinrezisztenciát, fokozza a daganatsejtek apoptózisát. [3, 4] A fenti folyamatok különböző jelátviteli útvonalakon keresztül eredményezik antineoplasztikus hatását. [24] A sejtciklust gátló, apoptózist fokozó hatását a p53 és p21 tumorszuppresszor gének aktiválásával fejt ki. Gátolja az angiogenezist, csökkenti a hyperinzulinaemiát, aminek következtében csökken az inzulin mitogén hatása által kiváltott sejtproliferáció. Fenti mechanizmusok a sejtek malignus elfajulását csökkentik, illetve a már kialakult daganatsejtek szaporodását gátolják. Ezeket a kedvező hatásait a metforminnak különböző lokalizációjú rákos folyamatoknál igazolták, a fentiek szerint ez igaz a fej-nyak tumorok esetében is. Több szerző javasolja a metformin komplementer terápiaként való alkalmazását a rákok kezelésében és prevenciójában. [17]

Összefoglalás

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a metformin helyi és szisztémás alkalmazása kedvező hatású a krónikus parodontitisben szenvedő diabeteses és nem diabeteses betegpopulációban egyaránt. A nem cukorbeteg csoportban elsősorban az 1%-os metformin gél lokális alkalmazása javasolt az irodalmi adatok alapján, míg a diabetesesek körében a szisztémás metformin kezelés javítja a parodontális státuszt. [12]

A metformin szisztémás adagolásának hatása előnyösen érvényesül a különböző lokalizációjú malignomák prevenciójában és kezelésében. A fej-nyak régióban is mind a diabeteses, mind a nem diabeteses pácienseknél csökkenti a rosszindulatú folyamatok kialakulásának gyakoriságát, a daganatos betegek-nél pedig javítja a sugárkezelés és kemoterápiák hatékonyságát, és kedvezően befolyásolja a daganatos túlélést.

Irodalom

- AKRAM Z, VOHRA F, JAVED F: Locally delivered metformin as adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal

defects: A systematic review and meta-analysis.

J Periodontol Res 2018; 53: 941–949.

<https://doi.org/10.1111/jre.12573>

- BOSETTI C, CARIOLI G, SANTUCCI C, BERTUCCIO P, GALLUS S, GARAVELLO W, et al: Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2020; 147: 1040–1049. <https://doi.org/10.1002/ijc.32871>
- CURRY JM, JOHNSON J, MOLLAE M, TASSONE P, AMIN D, KNOPS A, et al: Metformin clinical trial in HPV+ and HPV- head and neck squamous cell carcinoma: Impact on cancer cell apoptosis and immune infiltrate. *Front Oncol* 2018; 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00436>
- DE ARAÚJO AA, DE SOUSA BARBOSA FREITAS PEREIRA A, DE MEDEIROS CACX, DE CASTRO BRITO GA, DE CARVALHO LEITAO RF, DE SOUZA ARAÚJO L, et al: Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One* 2017; 12: e0183506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183506>
- DE OLIVEIRA FIGUEIREDO RA, WEIDERPASS E, TAJARA EH, STRÖM P, CARVALHO AL, DE CARVALHO MB, KANDA JL, et al: Diabetes mellitus, metformin and head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 61: 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.006>
- DIZ P, MELETI M, DINIZ-FREITAS M, VESCOVI P, WARNAKULASURIYA S, JOHNSON NW, KERR AR: Oral and pharyngeal cancer in europe. *Translational Research in Oral Oncology* 2017; 2: 2057178X1770151. <https://doi.org/10.1177/2057178X17701517>
- FOX CH: New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent* 1992; 2: 5–11.
- FOX CH, JETTE AM, MCGUIRE SM, FELDMAN HA, DOUGLASS CW: Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol* 1994; 65: 676–684. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.7.676>
- JANG WG, KIM EJ, BAE IH, LEE KN, KIM YD, KIM DK, et al: Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of runx2. *Bone* 2011; 48: 885–893. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.003>
- KÉKES E: A 2-es típusú diabetes előfordulása a világban, Európában és Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2020; 24: 32–34. <https://doi.org/10.33668/HN.24.011>
- KELLY M, STEELE J, NUTTALL N, et al: The condition of supporting structures. In: Walker A, Cooper I (eds.) Adult dental health survey: oral health in the United Kingdom 1998. The Stationery Office, London, 2000; 123–146.
- NICOLINI, GRISA TA, MUNIZ FWMG, RÖSING CK, CAVAGNI J: Effect of adjuvant use of metformin on periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018; 23: 2659–2666. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2666-9>
- PRADEEP A, RAO NS, NAIK SB, KUMARI M: Efficacy of varying concentrations of subgingivally delivered metformin in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84: 212–220. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120025>
- PRESHAW PM, ALBA AL, HERRERA D, JEPSEN S, KONSTANTINIDIS A, MAKRIKAKIS K, et al: Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2011; 55: 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
- RAO NS, PRADEEP A, KUMARI M, NAIK SB: Locally delivered 1% metformin gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84: 1165–1171. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120298>
- REGO DF, PAVAN LMC, ELIAS ST, CANTO GDL, GUERRA ENS: Effects of metformin on head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol* 2015; 51: 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.007>

17. SARAEI P, ASADI I, KAKAR MA, MORADI-KOR N: The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res* 2019; Volume 11: 3295–3313. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S200059>
18. SKINNER HD, SANDULACHE VC, OW TJ, MEYN RE, YORDY JS, BEADLE BM, et al: TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence. *Clin Cancer Res* 2011; 18: 290–300. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2260>
19. STOKES WA, EGUCHI M, AMINI A, HARARAH MK, DING D, MCDERMOTT JD, et al: Survival impact and toxicity of metformin in head and neck cancer: An analysis of the SEER-medicare dataset. *Oral Oncol* 2018; 84: 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.06.022>
20. SUN X, LI M, XIA L, FANG Z, YU S, GAO J, et al: Alteration of salivary microbiome in periodontitis with or without type-2 diabetes mellitus and metformin treatment. *Sci Rep* 2020; 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72035-1>
21. UJPÁL M, MATOS O, BÍBOK G, SZABÓ G: A diabetes mellitus előfordulása malignus szájüregi daganatos betegekben. *Orv Hetil* 2002; 143: 2731–2733. ISSN 0030-6002.
22. WANG X, WANG H, ZHANG T, CAI L, DAI E, HE J: Diabetes and its potential impact on head and neck oncogenesis. *J Cancer* 2020; 11: 583–591. <https://doi.org/10.7150/jca.35607>
23. WERNER EA, BELL J: The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Trans* 1992; 121: 1790–1794. <https://doi.org/10.1039/CT9222101790>
24. WINKLER G: Metformin – Újabb adatok egy megbízható és hatékony „régí” vércukorcsökkentő készítményről. *Orv Hetil* 2016; 157: 882–891. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30485>
25. YEN YC, LIN C, LIN SW, LIN YS, WENG SF: Effect of metformin on the incidence of head and neck cancer in diabetics. *Head Neck* 2014; 37: 1268–1273. <https://doi.org/10.1002/hed.23743>
26. <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/138-hungary.html> (2021.09.21.)

Review

SOMOGYI KS, NÉMETH ZS, UJPÁL M

Effects of metformin on oral lesions

Metformin is a biguanide antidiabetic drug used to treat type 2 diabetes. It has a beneficial effect on insulin resistance, but it also reduces the oncogenetic effect of tumor cells at several points of attack, reducing oxidative stress and the body's inflammatory reactions. In our study, we sought to answer the question, based on a review of the literature, on whether and in what way metformin affects oral lesions. From our PubMed and Google Scholar database, 26 studies form the basis of our publication, primarily reporting on the effects of metformin on periodontitis and head and neck malignancies and discussing the association between these diseases and diabetes. In clinical trials of several years, non-diabetic patients with chronic periodontitis showed that topical administration of 1% metformin improved patients' inflammatory reactions and reduced bone loss. In diabetic patients, systemic administration of metformin had a beneficial effect on periodontal status. When metformin is administered systemically, it reduces the oncogenetic effect of tumor cells via various signaling pathways. Publications have shown that systemically administered metformin also reduces the incidence of malignancies in head and neck tumor patients, increases the efficacy of radiotherapy and chemotherapy, and improves tumor survival in both diabetic and non-diabetic patients. Several authors suggest the use of metformin as a complementary treatment to support traditional cancer therapies.

Keywords: Metformin, periodontitis, head and neck cancer