

A hyperglykaemia, mint a gyógyszer okozta állcsontnekrózis (MRONJ) szignifikáns kockázati tényezője

Doktori értekezés

Kammerhofer Gábor

Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola

Fogorvostudományi Tagozat



Témavezetők:

Németh Zsolt, MD, DMD, Ph.D, DSc., egyetemi tanár
Végh Dániel, DMD, Ph.D, med. habil., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dános Kornél, MD, Ph.D, med. habil., egyetemi docens
Ferenczi Örs, MD, Ph.D, részlegvezető főorvos

A komplex vizsgabizottság elnöke:

Gera István, DMD, Ph.D, DSc., professor emeritus

A komplex vizsgabizottság tagjai:

Kerémi Beáta, DMD, Ph.D, egyetemi docens
Sándor Balázs, DMD, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest

2026

Bevezetés

A gyógyszer okozta állcsontnekrozis (MRONJ) az antireszorptív és antiangiogén kezelések ritka, ugyanakkor súlyos szövődménye. Az elsősorban osteoporosis, myeloma multiplex és csontátültetekkel járó rosszindulatú daganatos betegségek kezelésében alkalmazott biszfoszfonátok és denosumab hatékonyan csökkentik a csontreszorpciót, tartós alkalmazásuk azonban kedvezőtlenül befolyásolhatja a csont fiziológiás átépülését és a csontregenerációt. A MRONJ patomechanizmusa összetett és jelenleg sem teljesen tisztázott. Kialakulásában a csontátépülés gátlás, az angiogenezis zavar, a lokális gyulladás és infekció, a megváltozott immunválasz, valamint az ismétlődő mikrotraumák egyaránt szerepet játszhatnak. Az állcsontok különösen érzékenyek e folyamatokra magas fiziológiás csontanyagcseréjük, a szájüregi mikrobiom folyamatos jelenléte és a gyakori dentoalveolaris beavatkozások, traumák miatt. A MRONJ kialakulásának kockázatát számos gyógyszerrel összefüggő, szisztémás és lokális tényező befolyásolja. A kockázat függ az alkalmazott gyógyszer típusától, potenciáljától, az alkalmazás módjától és a kezelés időtartamától. A lokális tényezők közül kiemelt jelentőségűek a dentoalveolaris sebészeti beavatkozások, különösen a fogeltávolítás, továbbá a fennálló fogágybetegség, a periapicalis gyulladás, a periimplantitis és a nem megfelelő szájhigiéné. A megelőzés és a kezelés ezért multidiszciplináris megközelítést igényel.



1. Ábra: A MRONJ klinikai megjelenése a mandibula bal oldalán és a maxilla jobb oldalán. A környező nyálkahártya gyulladt, erythémás, továbbá exponált nekrotikus csont látható. Mindkét beteget több hónappal a fogeltávolítást követően, tartósan nem gyógyuló extractiós seb miatt utalták klinikánkra. A képek a kutatócsoport saját klinikai dokumentációjából származnak.

Az ismert rizikófaktorok mellett egyre nagyobb figyelem irányul a diabetes mellitus (DM) és a hyperglykaemia lehetséges szerepére. A DM világszerte az egyik leggyakoribb krónikus anyagcsere-betegség, melynek prevalenciája folyamatosan növekszik. A tartós hyperglykaemia fokozza az oxidatív stresszt és a gyulladásos folyamatokat, elősegíti az előrehaladott glikációs végtermékek képződését, valamint endothelialis dysfunctióhoz és microvascularis károsodáshoz vezethet. Emellett a DM károsíthatja az immunrendszer működését, a csontanyagcserét és a szöveti regenerációt. A DM és a szájüregi kórképek közötti kapcsolat jól ismert. Diabeteses betegekben gyakrabban fordulnak elő gyulladásos szájüregi elváltozások, valamint fokozott lehet a késleltetett sebgyógyulás kockázata. A hyperglykaemia következtében kialakuló microvascularis károsodás, csökkent angiogenezis, megváltozott immunválasz és károsodott csontátépülés az antireszorptív kezelés hatásaival együtt növelheti a MRONJ kialakulásának kockázatát és kedvezőtlenül befolyásolhatja annak klinikai lefolyását. A DM és a hyperglykaemia növekvő prevalenciája, valamint az antireszorptív és antiangiogén gyógyszerek széles körű alkalmazása miatt egyre több beteg lehet egyidejűleg érintett mindkét állapotban. A hyperglykaemia a MRONJ kialakulásában és lefolyásában betöltött szerepének pontosabb megismerése ezért fontos lehet a veszélyeztetett betegek azonosításában, a kockázatbecslésben, a prevencióban és a klinikai kezelés eredményességének javításában. Jelen értekezés középpontjában a hyperglykaemia és a MRONJ közötti kapcsolat vizsgálata áll, különös tekintettel a betegség kialakulására, klinikai jellemzőire.



2. **Ábra:** Klinikai kép a felső állcsontot érintő MRONJ-ról. Fogeltávolítást követően kialakult szabaddá vált nekrotikus csont és erythémás nyálkahártya. A kép a kutatócsoport saját klinikai dokumentációjából származnak.

Célkitűzések

Kutatásunk elsődleges célja a hyperglykaemiának a MRONJ kialakulásában és recidívájában betöltött szerepének vizsgálata volt. Tekintettel a hyperglykaemia növekvő prevalenciájára és az antireszorptív kezelések széles körű alkalmazására, a metabolikus kockázati tényezők azonosítása hozzájárulhat a veszélyeztetett betegcsoport hatékonyabb klinikai ellátásához.

Vizsgálataink során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

- Meghatározni a hyperglykaemia és a DM előfordulási gyakoriságát MRONJ-ban szenvedő betegek körében.
- Vizsgálni a hyperglykaemia és a DM szerepét a MRONJ kialakulásában és recidívájában.
- Elemezni a MRONJ lokalizációja és a betegek glykaemiás állapota közötti összefüggést, különös tekintettel a mandibula és a maxilla érintettségére.
- Vizsgálni az antireszorptív és antiangiogén kezelés indikációját képező alapbetegségek megoszlását.
- Elemezni az alkalmazott gyógyszer típusának, alkalmazási módjának és a kezelés időtartamának szerepét a MRONJ kialakulásában.
- Vizsgálni az életmóddal összefüggő kockázati tényezők, különösen a dohányzás és az alkoholfogyasztás kapcsolatát a MRONJ kialakulásával.
- Összehasonlítani a COVID–19-pandémiát megelőző és követő időszakban kezelt MRONJ-betegek klinikai jellemzőit, különös tekintettel a vércukorszintre, a kórházi tartózkodás időtartamára, az elváltozások lokalizációjára és az alapbetegségekre.
- Olyan lehetséges prevenciós és kezelési stratégiák meghatározása, amelyek hozzájárulhatnak a károsodott glükózanyagcserével rendelkező, MRONJ szempontjából veszélyeztetett betegek hatékonyabb ellátásához.

Nullhipotézisünk szerint a hyperglykaemia nem befolyásolja a MRONJ kialakulásának és recidívájának kockázatát, továbbá nincs összefüggés a MRONJ előfordulása és a vizsgált klinikai tényezők között. Alternatív hipotézisünk szerint a hyperglykaemia növeli a MRONJ

kialakulásának és recidívájának kockázatát és a hyperglykaemia előfordulása összefüggést mutat egyes klinikai és kezeléssel kapcsolatos tényezőkkel.

Módszerek

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján végeztük. A MRONJ diagnózisát az American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) kritériumai alapján állítottuk fel. A vizsgálatokból kizártuk a 18 év alatti, várandós, a klinikai vizsgálatokban vagy kezelésben együttműködésre képtelen, krónikus immunhiányos betegségben szenvedő, szisztémás kortikoszteroid-kezelés alatt álló, korábban fej-nyaki sugárkezelésben részesült, valamint aktív szerhasználó (drogfüggő) betegeket. A retrospektív adatgyűjtés során rögzítettük a betegek életkorát, nemét, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásait, éhomi vércukorszintjét, alapbetegségét, az alkalmazott antireszorptív vagy antiangiogén gyógyszer típusát, alkalmazási módját és a kezelés időtartamát, valamint a MRONJ anatómiai lokalizációját. A vércukorértékek osztályozását a WHO 2006-os kritériumai alapján végeztük: a 6.1 mmol/L alatti éhomi vércukorszintet normoglykaemiának, a 6.1–6.9 mmol/L közötti értékeket emelkedett éhomi vércukorszintnek (IFG), míg a ≥ 7.0 mmol/L értékeket DM-nak tekintettük.

Kutatásunk négy retrospektív vizsgálatra épült. Az első vizsgálatban 2018. június 1. és 2020. december 31. között 349 kórházi beteg adatait elemeztük. Az MRONJ-csoportba 77, míg a kontrollcsoportba 272 beteg került. Elsődleges célunk a hyperglykaemia és a MRONJ közötti kapcsolat vizsgálata volt, emellett elemeztük a MRONJ lokalizációját, az antireszorptív kezelés indikációját képező alapbetegségeket és az alkalmazott gyógyszereket.

A második vizsgálatban 2019. január 1. és 2020. december 31. között 260 beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgálati csoportot 60 MRONJ-ban szenvedő beteg, a kontrollcsoportot pedig 200, egyéb szájsebészeti és maxillofacialis kórkép miatt kezelt beteg alkotta. A hyperglykaemia és a MRONJ közötti összefüggés mellett vizsgáltuk a dohányzás és az alkoholfogyasztás lehetséges szerepét, továbbá a betegek demográfiai és klinikai jellemzőit.

A harmadik vizsgálatban a COVID–19-pandémia MRONJ-betegek ellátására gyakorolt hatását elemeztük. Összesen 217 beteg adatait vizsgáltuk, akik közül 75 beteget a pandémiát megelőző, 142 beteget pedig az azt követő időszakban kezeltek. Összehasonlítottuk a betegek demográfiai jellemzőit, éhomi vércukorszintjét, a MRONJ lokalizációját, az alapbetegségek

megoszlását, a kórházi tartózkodás időtartamát és a thrombocytában gazdag fibrin (PRF) alkalmazását.

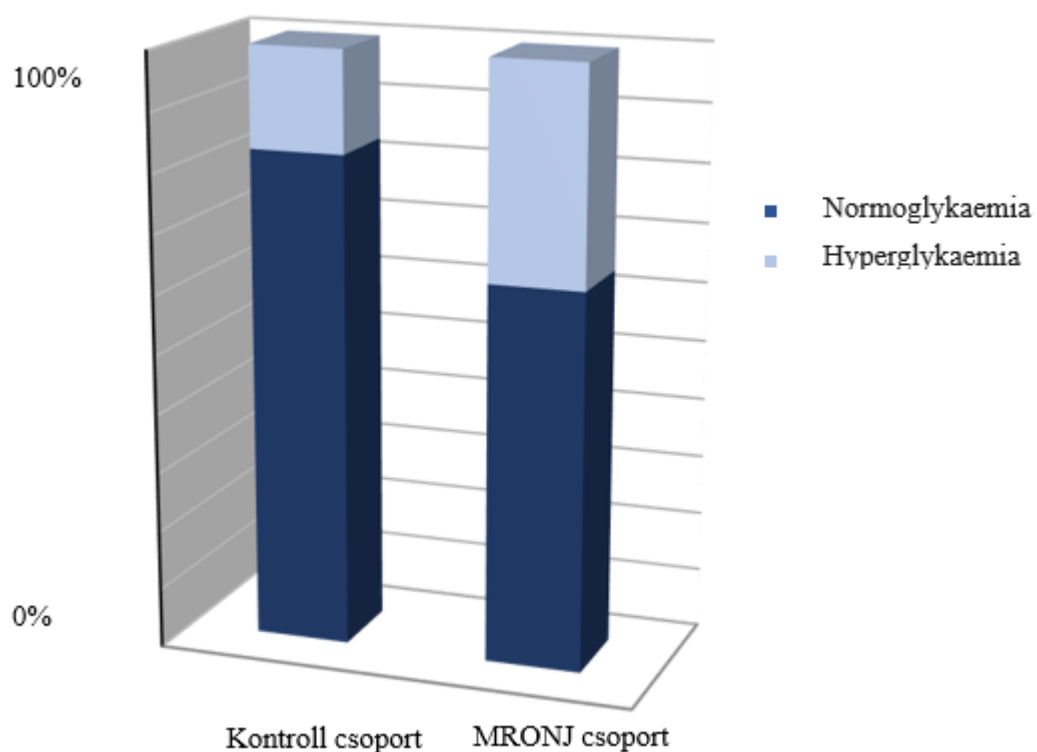
A negyedik vizsgálatba 60, 2020. január 1. és 2023. július 31. között MRONJ miatt kezelt betegeket vontunk be. Elsődleges célunk a glykaemiás állapot és a MRONJ recidíva közötti kapcsolat vizsgálata volt. Recidívának tekintettük a necroticus csontelváltozás ismételt megjelenését a korábban kezelt területen, legalább hat hónapos, klinikailag igazolt tünetmentes gyógyulást követően. Vizsgáltuk továbbá az antireszorptív, antiangiogén kezelés típusát, alkalmazási módját és időtartamát, valamint az elváltozások lokalizációját.

A kutatásokat a Helsinki Deklaráció alapelveinek megfelelően, a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük. A vizsgálatok retrospektív jellegére tekintettel egyéni beleegyező nyilatkozatra nem volt szükség. Az elemzés előtt valamennyi betegadatot anonimizáltuk.

A statisztikai elemzéseket GraphPad Prism 8.4.2 és Microsoft Excel 2018 programokkal végeztük. Az adatok összefoglalásához leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk. A kategorikus változók közötti összefüggéseket Pearson-féle khi-négyzet-próbával vagy Fisher-féle egzakt próbával vizsgáltuk. A csoportok összehasonlítására az adatok típusának és eloszlásának megfelelő parametrikus vagy nem parametrikus statisztikai próbákat alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia határát $p < 0.05$ értékben határoztuk meg.

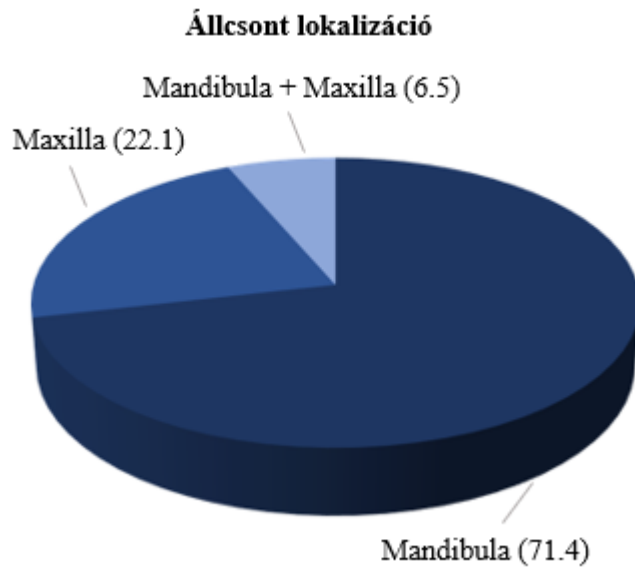
Következtetések

Vizsgálataink eredményei alapján a hyperglykaemia fontos szerepet játszhat a MRONJ kialakulásában és recidívájában. MRONJ-ban szenvedő betegek körében a szénhidrátanyagcsere-zavar szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint a kontrollcsoportban. Első vizsgálatunkban a MRONJ-betegek 42.8%-ánál, míg a kontrollcsoport 20.5%-ánál igazoltunk kóros glükózanyagcserét. Mind a DM ($p = 0.00000026$), mind az IFG ($p = 0.00645$) szignifikáns összefüggést mutatott a MRONJ előfordulásával. Második vizsgálatunk eredményei megerősítették ezt az összefüggést: a hyperglykaemia szignifikánsan gyakrabban fordult elő a MRONJ-betegek körében, mint a kontrollcsoportban ($p = 0.003$).

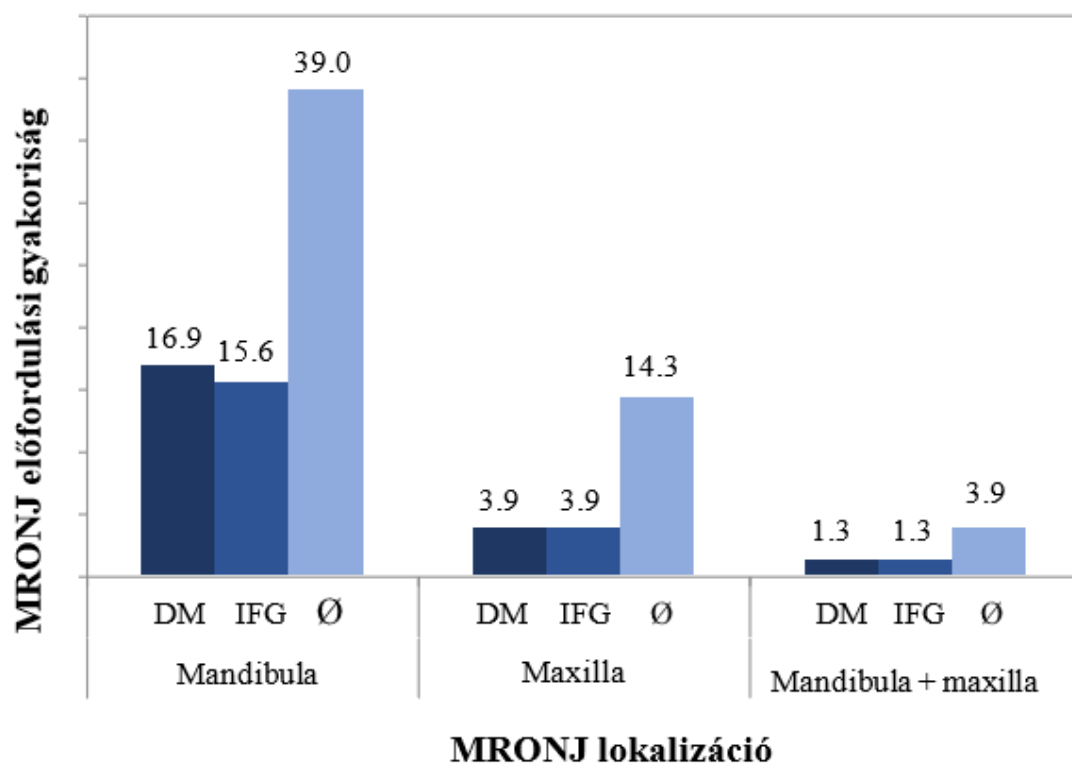


- 3. Ábra:** A normoglykaemia és a hyperglykaemia (DM + IFG) megoszlása a kontroll- és a MRONJ-csoportban. Mind a DM, mind az IFG szignifikáns összefüggést mutatott az MRONJ előfordulásával (DM: $p = 0.00000026$; IFG: $p = 0.00645$) (Gyakoriság [%]).

A MRONJ leggyakoribb anatómiai lokalizációja valamennyi vizsgálatban a mandibula volt, függetlenül a betegek glykaemiás állapotától. Eredményeink alapján tehát a mandibula fokozott érintettsége a MRONJ általános jellemzőjének tekinthető, míg a kóros glükózanyagcsere elsősorban a betegség kialakulásának és klinikai lefolyásának kockázatát befolyásolhatja.

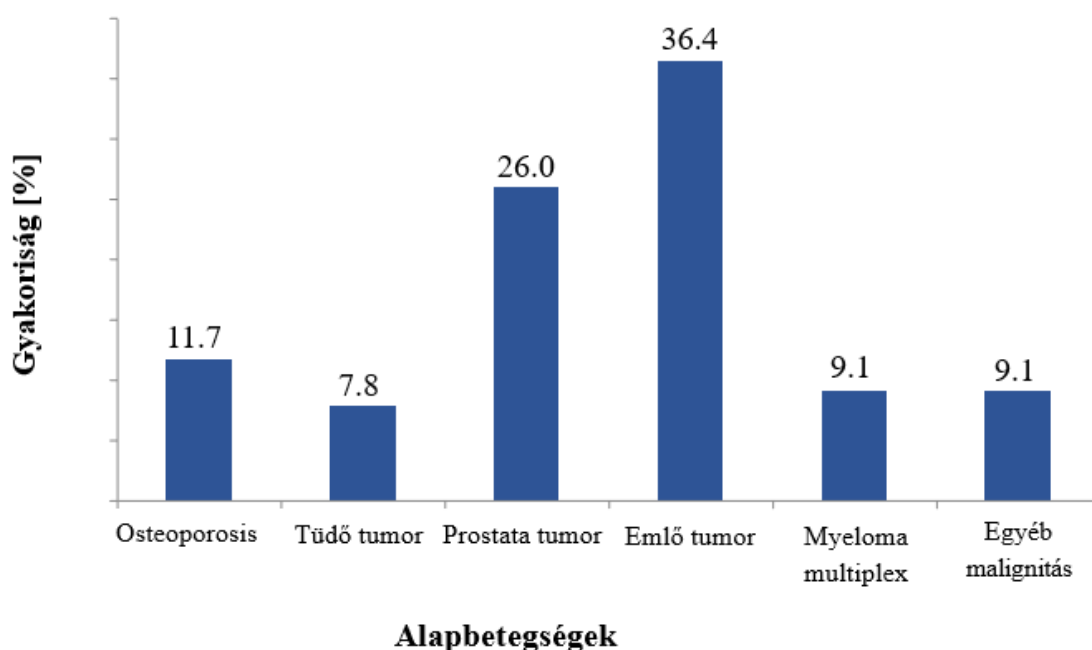


4. Ábra: Állcsont lokalizáció (Gyakoriság [%])



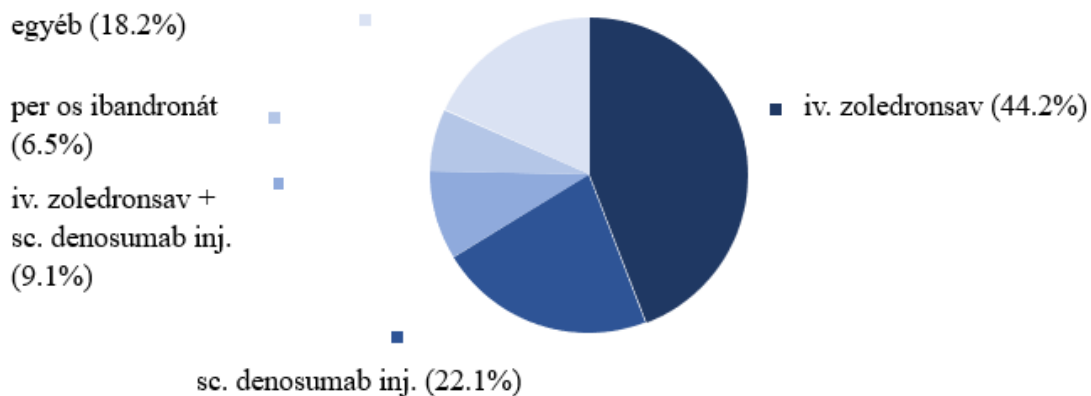
5. Ábra: MRONJ lokalizáció-megoszlás a glikémiás állapot szerint. Valamennyi glikémiás csoportban a mandibula volt a leggyakrabban érintett anatómiai lokalizáció (Gyakoriság [%]).

Az antireszorptív kezelés indikációját képező alapbetegségek közül az emlő- és prosztatadaganat fordult elő leggyakrabban. A MRONJ kialakulása elsősorban a nagy potenciálú, parenterálisan alkalmazott antireszorptív gyógyszerekhez, különösen az intravénás zoledronáthoz és a subcutan denosumabhoz társult. A denosumabbal kezelt betegek körében a MRONJ gyakrabban fordult elő az onkológiai indikációban alkalmazott Xgeva® mellett, mint az osteoporosis kezelésére alkalmazott Prolia® esetében. E különbség hátterében azonban az eltérő indikációk és adagolási sémák játszhatnak szerepet.

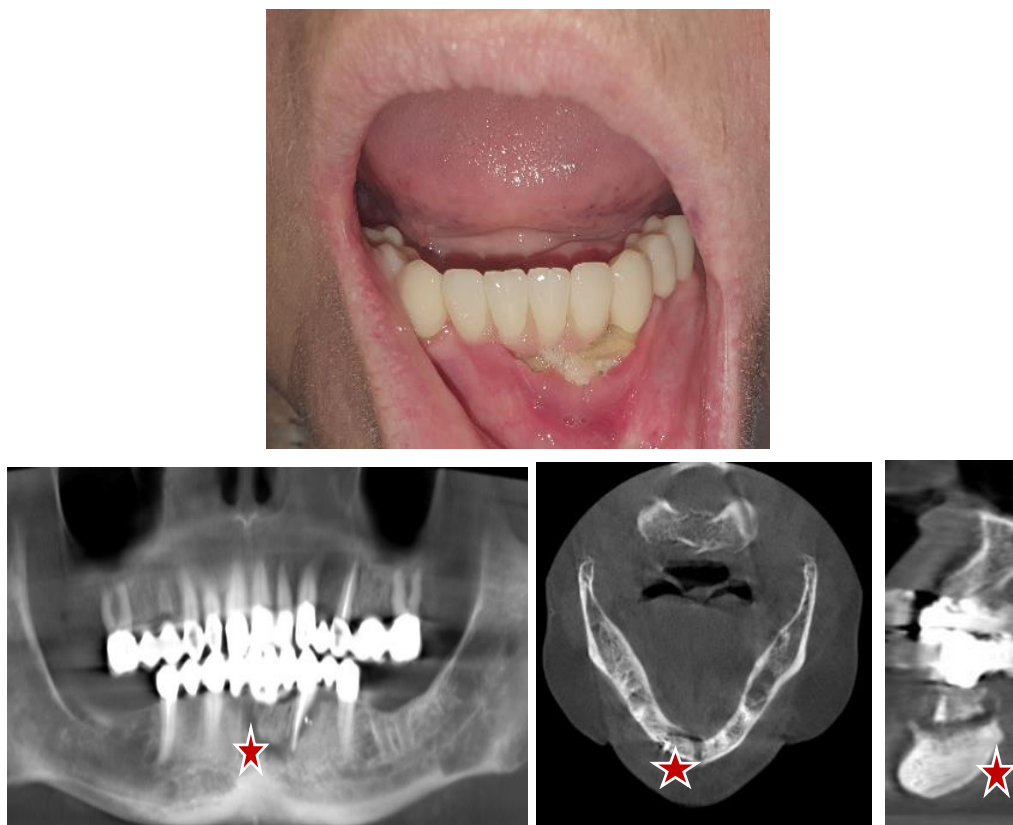


6. Ábra: Az antireszorptív kezelés indikációját képező leggyakoribb alapbetegségek százalékos megoszlása (Gyakoriság [%]).

Antireszorptív gyógyszerek



7. **Ábra:** A MRONJ kialakulásával összefüggésbe hozható leggyakoribb gyógyszerek százalékos megoszlása (Gyakoriság [%]).



8. **Ábra:** Mandibulát érintő MRONJ klinikai és CBCT-képe. A klinikai felvételen nem gyógyuló laesio, a CBCT-felvételeken sequestrum (csillag) látható. A kutatócsoport saját klinikai dokumentációja.

A vizsgált életmóddal összefüggő tényezőkkel összehasonlítva a hyperglykaemia gyakrabban fordult elő MRONJ-ban szenvedő betegek körében, mint a dohányzás vagy az alkoholfogyasztás. Eredményeink alapján a metabolikus eltérés az említett lokális rizikófaktorokkal szemben nagyobb mértékben hozzájárulhat a MRONJ kialakulásához és kedvezőtlen klinikai lefolyásához (1. Táblázat).

Alkohol	Dohányzás	Glikémiás státusz	Betegek	Frekvencia (%)
Nem	Nem	Normoglikémia	26	43.3
Nem	Nem	Hiperglikémia	16	26.7
Nem	Igen	Normoglikémia	5	8.3
Nem	Igen	Hiperglikémia	4	6.7
Igen	Nem	Normoglikémia	2	3.3
Igen	Nem	Hiperglikémia	3	5.0
Igen	Igen	Normoglikémia	3	5.0
Igen	Igen	Hiperglikémia	1	1.7
			Σ 60	Σ 100.0

1. Táblázat: Káros szájüregi szokások és a glükózanyagcsere-állapot megoszlása a MRONJ-csoportban (Gyakoriság [%]).

A COVID–19-pandémiát megelőző és követő időszak összehasonlítása során a pandémiát követően magasabb MRONJ-betegszámot, hosszabb kórházi tartózkodást és magasabb átlagos éhomi vércukorszintet észleltünk (2. Táblázat). Emellett növekedett a maxillán kialakuló elváltozások aránya. E változások hátterében a pandémia közvetett hatásai, így a fogászati ellátáshoz való korlátozott hozzáférés, a kezelések és rendszeres kontrollvizsgálatok elmaradása, valamint a későbbi diagnózis egyaránt szerepet játszhattak.

Pre-COVID-19 csoport	Férfi	Nő	Összesen (Σ)
Szám	29	46	75
Arány	2/5	3/5	1
Frekvencia (%)	38.7	61.3	100.0
Post-COVID-19 csoport	Férfi	Nő	Összesen (Σ)
Szám	51	91	142
Arány	1/3	2/3	1
Frekvencia (%)	36.0	64.0	100.0

2. Táblázat: A COVID–19 előtti és utáni betegcsoportok – elemszám és nemek szerinti megoszlás (Gyakoriság [%]).

A COVID–19 utáni időszakban magasabb átlagos éhomi vércukorszinteket észleltünk, mint a COVID–19 előtti időszakban (5.9 vs. 5.5 mmol/L). Az emelkedés mind a mandibulát (6.1 vs. 5.7 mmol/L), mind a maxillát érintő MRONJ esetében (5.7 vs. 5.3 mmol/L) megfigyelhető volt (3. Táblázat).

Lokalizáció	Pre-COVID-19 csoport	Post-COVID-19 csoport
Mandibula	5.7 mmol/L	6.1 mmol/L
Maxilla	5.3 mmol/L	5.7 mmol/L

3. Táblázat: Átlagos éhomi vércukorszint a COVID–19 előtti és utáni csoportokban - MRONJ lokalizáció szerint.

A hyperglykaemia és a MRONJ recidívája között szignifikáns összefüggést igazoltunk ($p = 0.044913$). A kóros glükózanyagcserével rendelkező betegek 40.0%-ánál, míg a normoglykaemiás betegek 16.7%-ánál alakult ki recidíva (4. Táblázat).

	Normoglycaemia (n=30)	Hyperglycaemia (n=30)
MRONJ kiújulás	5 (16.7%)	12 (40.0%)
Nincs MRONJ kiújulás	25 (83.3%)	18 (60.0%)

4. Táblázat: A MRONJ kiújulásának előfordulása a normoglykaemiás és hyperglykaemiás betegek körében (Gyakoriság [%]).

Eredményeink összességében alátámasztják, hogy a hyperglykaemia a MRONJ kialakulásának és recidívájának klinikailag jelentős kockázati tényezője lehet. A kóros glükózanyagcsere csökkent angiogenesishez, microvascularis károsodáshoz, megváltozott immunválaszhoz, fokozott gyulladásos aktivitáshoz, károsodott csontátépüléshez és elhúzódó sebgyógyuláshoz vezethet. E folyamatok az antireszorptív gyógyszerek csontanyagcserére gyakorolt hatásaival együtt növelhetik a betegség kialakulásának és kiújulásának kockázatát. Vizsgálataink eredményei felhívják a figyelmet a glykaemiás állapot rendszeres ellenőrzésének jelentőségére antireszorptív vagy antiangiogén kezelésben részesülő betegek esetében. Az éhomi vércukorszint, valamint lehetőség szerint a HbA1c meghatározása hozzájárulhat a fokozott kockázatú betegek korai azonosításához és a személyre szabott prevenciós stratégiák kialakításához. A kutatás eredményei hangsúlyozzák a szájsebészek, fogorvosok, onkológusok és diabetológusok közötti együttműködés fontosságát. A metabolikus eltérések korai felismerése, a megfelelő glykaemiás kontroll, a rendszeres fogászati ellenőrzés és a preventív ellátás hozzájárulhat a MRONJ kockázatának csökkentéséhez és a kezelési eredmények javításához.

Összefoglalva, eredményeink alapján a nullhipotézist elvetettük. Vizsgálataink igazolták a hyperglykaemia és a MRONJ kialakulása, valamint recidívája közötti szignifikáns összefüggést. Eredményeink alapján a glykaemiás állapot felmérése és megfelelő kontrollja fontos részét képezheti a MRONJ szempontjából veszélyeztetett betegek kockázatbecslésének.

Referenciák

1. Végh A, Banyai D, Ujpal M, Somogyi KS, Biczó Z, **Kammerhofer G**, Nemeth Z, Hermann P, Payer M, Vegh D. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glycemia in Patients with Oral Cancer: A Retrospective Study in Hungary. *Anticancer Research* 42(1): 109–113. doi.org/10.21873/anticancer.15464 (2022)
2. **Kammerhofer G**, Somogyi KS, Biczó Z, Végh D, Ujpal M, Vaszilkó MT, Bányai D, Füzes A, Végh Á, Joób-Fancsaly Á, Németh Z. Relation between Medication-Related Jaw Necrosis and Blood Glucose Levels – A Retrospective Epidemiological Study. *Orvosi Hetilap* 163(15): 599–605. doi.org/10.1556/650.2022.32445 (2022)
3. Végh A, Vegh D, Banyai D, **Kammerhofer G**, Biczó Z, Voros B, Ujpal M, Peña-Cardelles JF, Yonel Z, Joób-Fancsaly A, Hermann P, Nemeth Z. Point-of-Care HbA1c Measurements in

Oral Cancer and Control Patients in Hungary. *In Vivo* 36(5): 2248–2254. doi.org/10.21873/invivo.12952 (2022)

4. Kammerhofer G, Vegh D, Bányai D, Végh Á, Joob-Fancsaly A, Hermann P, Geczi Z, Hegedus T, Somogyi KS, Bencze B, Biczó Z, Juhász DH, Zaborszky P, Ujpál M, Vaszilkó MT, Németh Z. Association between Hyperglycemia and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Journal of Clinical Medicine* 12(8): 2976. doi.org/10.3390/jcm12082976 (2023)

5. Végh D, Bencze B, Banyai D, Vegh A, Rózsa N, Nagy-Dobó C, Biczó Z, **Kammerhofer G**, Ujpál M, Díaz-Agurto L, Pedrinaci I, Peña-Cardelles JF, Magrin GL, Padhye NM, Mente L, Payer M, Hermann P. Preoperative HbA1c and Blood Glucose Measurements in Diabetes Mellitus before Oral Surgery and Implantology Treatments. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20(6): 4745. doi.org/10.3390/ijerph20064745 (2023)

6. Kammerhofer G, Vegh D, Papocsi P, Major M, Fuzes P, Vaszilko M, Ujpál M, Haba KS, Szabo G, Nemeth Z. Emergency Dental Care During the SARS-CoV-2 Pandemic and Its Effect on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study in Hungary. *Applied Sciences* 14(24): 11691. doi.org/10.3390/app142411691 (2024)

7. Haba KS, Bencze B, **Kammerhofer G**, Ujpál M, Bányai D, Hermann P, Antal S, Lipták K, Lipták L, Géczi Z, Hegedüs T, Végh Á, Haluszka D, Végh D, Alghamdi H. Locally Delivered 1% Metformin Gel Improves Periodontal Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Saudi Dental Journal* 37(7-9): 40. doi.org/10.1007/s44445-025-00045-8 (2025)

8. Lipták L, Lipták K, Hermann P, Rózsa NK, Somogyi KS, Végh Á, Bencze B, Kammerhofer G, Németh Z, Ujpál M, Somogyi A, Dobó Nagy C, Somogyi A, Merkely B, Moldován A, Hegedüs T, Bányai D, Kempler P, Végh D. Fogászati szűrővizsgálat fontossága a cukorbetegség ellátásában: a Semmelweis Egyetem Diabéteszes Fogászati Munkacsoportjának szerepe. *Diabetol Hung.* 2025;33(5):369–377. doi.org/10.24121/dh.2025.28 (2025)

9. Szmirnov G, Szmirnova I, Nagy ÁT, **Kammerhofer G**, Németh Z, Zubor Z, Szabó G. Clinical outcomes associated with a propolis-based nano-formulated bioadhesive oral gel: a retrospective case series and non-randomized controlled study in patients with intellectual disabilities. *Gels*. 2026;12(6):490. doi.org/10.3390/gels12060490 (2026)

10. Kammerhofer G, Nagy ÁT, Joób-Fancsaly Á, Szmirnov G, Szmirnova I, Végh D, Kivovics M, Szabó G, Németh Z. Clinical applications and therapeutic potential of Nano-Bio Fusion gel in oral soft tissue therapy: a critical narrative review. Gels. 2026;12(5):429. *doi.org/10.3390/gels12050429 (2026)*