

**A HYPERGLYCAEMIA NEONATÁLIS ÉS GYERMEKKORI
VONATKOZÁSAI**

**A hyperglycaemia jelentősége a neonatológiában
Foetális lymphocyták 1-es típusú diabetes mellitusban gyermekkorban**

egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés
dr. Gyarmati Judit

Doktori Iskola Vezetője:
Prof. Dr. Bódis József egyetemi tanár, MTA Doktora, dékán

Témavezető:
Prof. Dr. Ertl Tibor egyetemi tanár, MTA Doktora

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar,
Egészségtudományi Doktori Iskola

2009

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke **3**

I. Bevezetés **4**

I/1. A glucose-háztartás perinatális vonatkozásai. Neonatális hyperglycaemia **5**

I./1.1. Magzati glucose-háztartás és születést kísérő metabolikus adaptáció **5**

I./1.2. Neonatális hyperglycaemia **6**

I./1.2.1. Definíció. Előfordulási gyakoriság **6**

I./1.2.2. Etiopatogenetikai tényezők **7**

I./1.2.3. Következmények **8**

I./1.2.4. Kezelés **10**

I/2. Foetális lymphocyták gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitusban **10**

I./2.1. T1DM, mint szerv-specifikus autoimmun kórkép **10**

I./2.2. Foetális lymphocyták és autoimmunitás **13**

II. Célkitűzések **15**

1. A cukorháztartás perinatális vonatkozásai és a koraszülöttekben előforduló hyperglycaemia vizsgálata **15**

2. A keringő $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták vizsgálata a gyermekkori T1DM-ban **17**

III. Beteganyag és vizsgálati módszerek **18**

IV. Vizsgálati eredmények **23**

V. Megbeszélés **40**

VI. Összefoglalás, Az eredmények gyakorlati hasznosítása **49**

VII. Irodalomjegyzék (1-170) **52**

VIII. Tudományos közlemények, előadások és poszterek listája **62**

1. Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények [1-10] **62**

2. Az értekezés témakörében elhangzott előadások, poszterek **62**

3. Nem az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények **63**

4. Nem az értekezés témakörében elhangzott előadások, poszterek **64**

Köszönetnyilvánítás **66**

Rövidítések jegyzéke

BAPTA-AM – 1,2 bis(2-aminophenoxy)ethene-N,N,N',N'-tetraacetic acid-AM
BB-DP patkány – „biobreeding-diabetes-prone” patkány
BPD - bronchopulmonális dysplasia
CI – fiducia intervallum
CRIB – „Clinical Risk Index for Babies”
2-DG – 2 deoxy-glucose
ELBW - „extremely low birth weight”, születési súly < 1000 gramm
GAD – „glutamic acid decarboxylase”
Hsp65 – „heat shock protein 65”
IA-2 – „insulinoma associated antigen”
ICA – „islet cell antibody”, szigetsejt ellenes antitest
IGF-1 – „insulin-like growth factor-1”,
IVH – intraventriculáris haemorrhagia
KIR – központi idegrendszer
MHC – „major histocompatibility complex”, fő hisztokompatibilitási komplex
NEC - nekrotizáló enterokolitisz
NKT lymphocyták – „natural killer T” lymphocyták
NO – nitrogén monoxid
NOD egér – „non-obese diabetic” egér
PNDM - permanens neonatális diabetes mellitus
ROP – „retinopathy of prematurity”, koraszülött retinopathia
SD – standard deviáció
SE – standard error
TCR – „T-cell receptor”, T sejt receptor
T1DM – „type 1 diabetes mellitus”, 1-es típusú diabetes mellitus
Th1 lymphocyták – T „helper” 1 lymphocyták
TNDM - tranziens neonatális diabetes mellitus
VEGF – „vascular endothelial growth factor”,
VLBW – „very low birth weight”, születési súly < 1500 gramm

I. Bevezetés

A magas vércukorszint jelentősége napjaink orvostudományában növekszik, mely egyrészt az előfordulási gyakoriság emelkedésével, rövid és hosszútávú komplikációk kialakulásával, másrészt a hyperglycaemiával kapcsolatos új ismeretanyag rohamos bővülésével függ össze. A belgyógyász, geriátriai szakember mellett ma a gyermekgyógyász és a neonatológus is egyre gyakrabban találkozik a cukorháztartás átmeneti vagy tartós működési zavarával. A hyperglycaemia háttérben álló, alapjaiban eltérőnek tűnő mechanizmusok közti merev határok lazulni látszanak, annak ellenére, hogy ma is ez képezi az alapját a cukorháztartás-zavarok osztályozásának.

A gyermekkorban előforduló hyperglycaemiáról többségében a cukorháztartás tartós zavarával járó autoimmun betegség, az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) kapcsán beszélünk. Számos ismerettel rendelkezünk a kórkép genetikai háttéréről, a patogenezisben szerepet játszó fő immunológiai és környezeti tényezőkről. Ugyanakkor kevés információval bírunk a kórkép kapcsán bizonyos „foetális-típusú” lymphocytákról, annak ellenére, hogy az immunreguláció és a „természetes autoimmunitás” folyamatában fontos szerepet játszanak. Jelenlegi tudásunk alapján a T1DM kialakulása az immunszabályozás összetett zavarával áll összefüggésben, mely felveti az említett sejtek $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták- szerepét a diabetesessel kapcsolatos immunregulációs zavarokban.

A cukorháztartás újszülött és gyermekkorban észlelt átmeneti zavarai a diabetes mellitusnál kisebb figyelmet kapnak, annak ellenére, hogy újszülött és gyermek intenzív osztályokon kritikus állapotú betegekben gyakori komplikáció a hyperglycaemia. Előfordulása szoros összefüggést mutat a magasabb halálozási rátával és hosszabb ápolási időtartammal. Felnőtt intenzív osztályon ápolott betegek adatai alapján euglycaemia fenntartása kedvezően befolyásolja a betegség-specifikus kimenetelt, mely a glucose-háztartás szoros kontrolljának szükségességére hívja fel a figyelmet. Az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek túlélési esélyének javulásával az újszülött intenzív osztályok beteganyagában jelentősen emelkedett a koraszülöttek száma, az életképesség alsó határa is egyre alacsonyabb gesztációs kor fele tolódott el. Ez speciális problémák megjelenéséhez, így a neonatális hyperglycaemia gyakoriságának növekedéséhez vezetett. Jelenleg kevés információ áll rendelkezésre az igen alacsony gesztációs korú koraszülöttek glucose-háztartásának jellegzetességeiről és a hyperglycaemia rövid és hosszútávú következményeiről. Az igen éretlen koraszülöttekben a magas vércukorszint előfordulása jelentős hatással van a koraszülöttséggel kapcsolatos

komplikációk kialakulására és az életkilátásokra. Ugyanakkor e kritikus időszakban a hyperglycaemia jelenléte, esetleges insulin-kezelés alapvetően befolyásolhatja azon endokrin és immunológiai folyamatokat („imprinting”), melyek hatással lehetnek felnőtt korban cukorháztartás működésére és a testösszetétel alakulására. Mindezek által a neonatális hyperglycaemia kérdésköre jóval túlmutathat a neonatológia határain.

Az értekezésben az irodalmi hivatkozásokat az alábbi szisztéma szerint tüntettem fel:

- az értekezéshez felhasznált az idézett referenciák: (1-170),
- saját eredmények: [**1-10**].

I./1. A glucose-háztartás perinatális vonatkozásai

Neonatális hyperglycaemia

I./1.1. Magzati glucose-háztartás és születést kísérő metabolikus adaptáció

In utero a glucose alapvető tápanyag, mely más tápanyagok mellett a lepényen keresztül jut a magzatba (1). A méhen belüli életben meghatározó hormon, az insulin már a 13. terhességi héten kimutatható, de glucose és aminosavak hatásával összefüggő insulin-elválasztás csak a 2. trimesztertől észlelhető (1, 2). A foetusban fiziológias körülmények között nem zajlik *de novo* glucose szintézis, annak ellenére, hogy a glyconeogenesis enzimeit koraterhességtől jelen vannak (3, 4). A lepény a felvett glucose 40%-át közvetlenül a magzat fele továbbítja, a maradék a lepényben lactáttá alakulva részben szintén a magzatba kerül (5). Az insulin fokozza a májban a glycogen szintézist glucoseból, továbbá lactátból, pyruvátból és alaninból, emellett serkenti a zsírsavak szintézisét és a zsírszövetek kialakulását. Mindezek eredményeképpen a 27. terhességi hetet követően alakulnak ki jelentős glycogen készletek, a zsírraktárak kifejlődése pedig a 3. trimeszterre tehető. Terminusra a máj glycogen tartalma eléri az 50mg/g értéket, a zsírszövet pedig a testsúly 16%-t teszi ki (1-3).

A köldökzinór átvágásával megszűnik a lepény felől a tápanyagok folyamatos áramlása. Összetett folyamatok teszik lehetővé az agy és az életfontos szervek folyamatos tápanyagellátását, míg az enterális táplálás biztosítani képes az újszülött energia és tápanyagigényét. A méhen kívüli élethez való sikeres metabolikus adaptáció magában foglalja a születést követő anyagcsere folyamatokat és az enterális tápláláshoz való alkalmazkodást. A szüléssel összefüggő stressz-válasz során a catecholaminok és a glucagon szintje jelentősen megemelkedik, az insulin/glucagon arány csökken, amely a glycogenolysis és proteolysis

fokozódását, majd a gluconeogenesis, lipolysis és zsírsav-oxidáció, illetve ketogenesis növekedését eredményezi (1, 3, 6, 7). Az újszülött glucose igénye a nagy agytömeg miatt magas, az endogén glucose produkció 4-6 mg/kg/min. Az agy energiaszükségletének 70%-át közvetlenül szülést követően a glycogenből származó glucose biztosítja, emellett a lactat, majd a később növekvő mennyiségben termelődő ketontestek alternatív energiaforrásként szolgálnak a központi idegrendszer (KIR) számára (1, 3, 5, 8-11). A máj glycogen raktárai 12 óras életkorra jelentősen csökkennek, az energiát az exogén lactose hydrolysiséből származó glucose mellett a fokozódó gluconeogenesis, majd a növekvő ütemű lipolysis, illetve zsírsav-oxidáció és hepaticus ketogenesis biztosítja. Anyatejes táplálás mellett 2-3 napos érett újszülöttekben a ketontestek fedezik a bazális energia szükséglet negyedét (1, 3, 10, 11).

A születést követően a glucagon szintje magas, illetve 1-3 napos korban még egy kiugrás észlelhető a hormon szintjében. A bazális insulin szint érett újszülöttekben, még kifejezettebben koraszülöttekben magasabb, mint később gyermekkorban (3, 12). Felnöttekkel összehasonlítva a cukorháztartás szabályozása több ponton eltér. A vércukorszintek és a plazma insulin, illetve glucagon szintek közti összefüggések, melyek lehetővé teszik a glucose-háztartás zavartalan működését és az euglycaemia fenntartását, csak részlegesen érvényesülnek (13, 14). Felnöttekkel szemben az alacsony vércukorszint nem gátolja teljes mértékben az insulin-elválasztást, illetve az exogén glucose-bevitel változó mértékben csökkenti az endogén glucose-termelést. Több tényező (vércukorszint, insulin és ellentétes hatású hormonok) szerepe ismert az újszülött cukorháztartásának szabályozásában, de nem egyértelmű, hogy ezek közül melyik bír domináns szereppel (5, 12, 15-17).

A születést kísérő metabolikus adaptációt és a vércukorszintek posztnatális alakulását számos tényező befolyásolja. Egyes endogén faktorok - alacsony terhességi kor, megváltozott méhen belüli növekedési ütem- az adaptációban részt vevő folyamatok komplex zavarára révén, míg mások (veleszületett enzimzavarok) az anyagcsere-folyamatok bizonyos pontjának megváltoztatása révén vezetnek hypoglycaemia vagy hyperglycaemia kialakulásához. Exogén tényezők, akár *in utero* (anyai diabetes, anyai gyógyszerek), akár születést követően hatva (enterális, parenterális táplálás, stressz, infekció, gyógyszerek) szintén befolyásolják a vércukorszintek alakulását.

I./1.2. Neonatális hyperglycaemia

I./1.2.1. Definíció. Előfordulási gyakoriság

A cukorháztartás monitorizálása újszülöttkorban csaknem kizárólag a vércukorszintek ismételt meghatározásán, kisebb mértékben a glucose-ürítés mérésén alapul. Transzdermális meghatározásra, folyamatos monitorizálásra alkalmas eszközök a neonatológiai gyakorlatban

nem terjedtek el, glycaemiás markerek alkalmazhatóságáról alig áll rendelkezésre információ. Az egyes vércukorértékek értékelése, illetve a magas vércukorszint definiálása kapcsán több szempontot szükséges figyelembe venni. Az individuálisan mért vércukorértékeket jelentősen befolyásolja a vizsgálathoz használt módszer és minta (teljes vér glucose koncentrációja haematocrittől függően 10-15%-al alacsonyabb, mint a szérumé), a hyperglycaemia észlelési rátáját az ellenőrzések gyakorisága (18, 19); mindkettő tekintetében jelentős eltérések észlelhetők a gyakorlatban. Emellett a neonatális hyperglycaemia definíciója sem egységes. Jelenleg legtöbb tanulmány plazmában a 150 mg/dl (8,3 mmol/l), teljes vérben a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) glucose koncentrációt tekinti határértéknek (18, 20-23), azonban ettől eltérő értékek is ismeretesek (24-28).

Az irodalomban közölt előfordulási gyakoriságok jelentős eltéréseket mutatnak, mely a fenti tényezők mellett a vizsgálati csoportok, kezelési és monitorizálási elvek eltéréseivel magyarázható. Az előfordulási gyakoriság fordított összefüggést mutat a születési súllyal. A kórkép 18-szor gyakrabban fordul elő az 1000 gramm alatti születési súlykategóriában (ELBW), mint 2000 gramm felett. A neonatális hyperglycaemia az ELBW koraszülöttek 60-80%-át, 750 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek több mint 80%-át érinti (18, 21, 29, 30).

I./1.2.2. Etiopatogenetikai tényezők

Kevés kivételtől eltekintve a neonatális hyperglycaemia kis súlyú koraszülöttekben fordul elő parenterális glucose-bevitel mellett, kialakulása a koraszülöttek beszűkült adaptációs képességével van összefüggésben (24, 27, 29). Az 1100 gramm alatti súllyal született koraszülöttek felnőttekkel összehasonlítva 3-4x több glucoset hasznosítanak testsúlykilogrammonként relatíve nagy agytömegük miatt (31). A limitált glycogen készletek gyors kimerülése és a glyconeogenesis zavara miatt az endogén glucose-produkció a szükségletek alig harmadát biztosítja (1, 3, 11, 31, 32). A súlyos általános állapottal járó komplikációk miatt az enterális táplálás bevezetése gyakran halasztódik, a hypoglycaemia megelőzésére, kezelésére parenterális táplálás válik szükségessé. Ugyanakkor koraszülöttekben akár bazális szükségletet (4-6 mg/kg/min) meg nem haladó glucose-bevitel is hyperglycaemiához vezet (16, 33), melynek hátterében elsősorban csökkent insulin hatás, illetve insulin-rezisztencia áll (1, 34). Az insulin szintézis zavara miatt főleg proinsulin termelődik, melynek biológiai aktivitása tizede az insulinénak. A relatív insulin hiány miatt a parenterális úton bevitt glucoset a májsejtek nem képesek hasznosítani, ugyanis a glucose-anyagcserében kulcsfontosságú glucokinase insulin-dependens enzim (34, 35). Az insulin hiány mellett koraszülöttekben insulinrezisztencia is igazolható; az insulin-infúzió ütemének akár 8-szoros

emelése is csak mintegy 50 %-os csökkenést eredményez az endogén glucose-termelésben (36). A hyperglycaemia kialakulásának esélyét tovább növeli az insulin-szenzitív szövetek (zsírszövet, váz- és szívizomzat) kis mennyisége, mely miatt a glucose perifériás felvétele csökkent (1, 34). A glucose-infúzió mellett a parenterális lipid készítmények is vércukorszint emelő hatással bírnak. A glucose-oxidáció csökkentése mellett csökkentik az insulin perifériás,- és hepaticus glucose-termelést gátló hatását, továbbá a glycerol szint emelésével fokozzák a glyconeogenesisist (18, 37-39). A parenterális úton bevitt glucoseval és lipid-készítményekkel ellentétben az aminosavak fokozzák az insulin elválasztást, így kedvezően befolyásolják a cukorháztartást (18).

A fenti tényezők mellett az insulinnal ellentétes hatású hormonoknak (adrenalin, noradrenalin, cortisol) is szerepük van az újszülöttkori hyperglycaemia kifejlődésében. A catecholaminok ezen hatása az insulin/glucagon arány csökkentésével, a hepaticus glucose-termelés fokozásával, míg a glucocorticoidoké főként a glyconeogenesis fokozásával függ össze (21). Súlyos kórállapottal és orvosi beavatkozásokkal összefüggő stressz (40), szepszis (41), továbbá sebészeti beavatkozások és anaesthesia (42, 43) kapcsán kialakuló hyperglycaemia részben e hormonok szintjének emelkedésével függ össze. Mindezek mellett egyes gyógyszerek (theophyllin, corticosteroid) alkalmazása során szintén gyakran jelentkezik vércukorszint emelkedés (44-47).

A neonatális hyperglycaemia ritka okai, a tranziens és permanens neonatális diabetes mellitus (TNDM, PNDM) differenciáldiagnosztikai szempontból jelentenek kihívást újszülöttkorban. Előfordulási gyakoriságuk 1:300 000-400 000 élveszülésre vonatkoztatva. Sem kóreredet, sem kórlefolyás szempontjából nem mutatnak hasonlóságot a gyermekkori T1DM-szal, illetve a két kórkép egyike sem homogén kóreredetét tekintve. A TNDM főleg dysmaturus újszülöttekben jelentkezik az első élethetekben, gyakran macroglossia, craniofaciális anomáliák is észlelhetők és genetikai eltérés (6. kromoszóma uniparentális diszómia) igazolható. E betegekben általában pár hónapos korra spontán rendeződik a diabetes, de a későbbiekben gyakran alakul ki 2-es típusú diabetes mellitus (48-50). A PNDM betegek jelentős részében genetikai vizsgálattal a glucokinase enzim hiánya, a pancreas B-sejtek ATP-függő K csatornáinak, vagy az insulin génrégió mutációja igazolható, esetleg pancreas agenesia áll a háttérben. Ezen eltérések a glucose-háztartás tartós eltérését okozzák (48-53).

I./1.2.3. Következmények.

A téma tárgykörében megjelent számos közlemény utal a magas vércukorszint ozmotikus hatására, mely fokozott diurézishez, dehidrációhoz és súlystagnáláshoz, továbbá intraventriculáris vérzés (IVH) kialakulásához vezethet (21, 54, 55). Ugyanakkor több

tanulmány világít rá arra, hogy jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan vizsgálati eredmények, melyek fenti összefüggéseket alátámasztanák. Tizenhárom mmol/l (230 mg/dl) alatti vércukorérték alatt nem számolhatunk a glucose-ürítés ozmotikus hatásával. Emellett a hyperglycaemiával kapcsolatos ozmoláris változások, és az ezt kísérő folyadékmozgások szerepe nem bizonyított a központi idegrendszeri vérzések kialakulásában (18, 24). Kritikus állapotú felnőttekben és gyermekekben észleltekhöz (56, 57) hasonlóan számos VLBW (very low birth weight) és ELBW (extremely low birth weight) koraszülöttnél végzett retrospektív vizsgálat mutatott ki összefüggést a hyperglycaemia előfordulása és a romló túlélési esélyek között (20, 22, 25). Retrospektív vizsgálat útján a változók közti ok – okozati kapcsolat nem igazolható, de azt alátámaszthatja azon felnőtt intenzív osztályról származó vizsgálati eredmény, mely szoros glycaemiás kontroll mellett a mortalitási ráta csökkenését mutatta ki (58). Hasonló vizsgálatok eredményei jelenleg koraszülöttek vonatkozásában nem állnak rendelkezésre. Több, a koraszülöttek fő morbiditási tényezőit vizsgáló retrospektív tanulmány írt le összefüggést a magas vércukorszint és az IVH, illetve a nekrotizáló enterokolitisz (NEC) között, bár ellentmondó adatok is ismeretesek (20, 22, 23). A diabeteses retinopathia analógiájára *Garg és mtsai* 2003-ban elsőként vetették fel, hogy a koraszülöttek retinopathiájának (ROP) kialakulásában a hyperglycaemiának is szerepe lehet más, már ismert etiológiai tényezők mellett (59-61). Diabeteses betegek vazoproliferatív retinopathiájának kifejlődésében a retinális vérátáramlás változása mellett lényeges szerepet játszanak az érzékdést befolyásoló szolubilis faktorok (62-64). Utóbbiak szerepét a ROP kialakulásában is egyre több adat támasztja alá (65-67). Figyelembe véve, hogy a koraszülött retinopathia incidenciájának emelkedése ellenére az oxigén szerepének feltárása óta nem történt jelentős előrelépés a ROP megelőzése irányában, a hyperglycaemia esetleges kóros szerepének bizonyítása új lehetőséget nyújthat a ROP prevenciójában.

A fenti összefüggések mellett a koraszülöttekben születést követően előforduló hyperglycaemiának számos olyan utóhatása is lehet, mely alapvetően befolyásolhatja felnőtt korban a cukorháztartás működését és a testösszetétel alakulását. Az aktuális vércukorszintnek részben közvetlenül, részben indirekt úton, az insulin és glucagon elválasztáson keresztül kulcsfontosságú szerepe van a glucose-háztartás „feed-back” szerű szabályozásában (13, 14, 16). Ugyanakkor több adat utal arra, hogy a vércukorszintek hatással vannak a leptin-elválasztásra is, mely akutan hatást gyakorol a metabolikus rátára, emellett hosszú távon a zsírszövet mennyiségének és a testösszetételnek az alakulására (68-71). Korábbi tanulmányok alapján alacsony születési súlyú koraszülötteknél felnőtt korban gyakrabban alakul ki obezitás, insulin rezisztencia és 2-es típusú diabetes (72-74). E fontos

megfigyelés háttérben álló összefüggések nem ismertek. Vizsgálatokat igényel annak megválaszolása is, hogy a magas vércukorszinteknek milyen hatása van a koraszülöttséggel összefüggő komplikációk kialakulására. Prospektív tanulmányok alapján válaszolhatjuk meg azon kérdést, hogy szorosabb glycaemiás kontroll révén javítható-e a koraszülöttek életkilátása és életminősége.

I./1.2.4. Kezelés.

A neonatális hyperglycaemia megelőzése és kezelése során elsődleges a háttérben álló okok feltárása és lehetőség szerinti eliminálása, a nagy ütemű glucose bevitel megszüntetése, továbbá ismételten magas, 10-12 mmol/l feletti, vércukorértékeknel intermittáló vagy folyamatos insulin terápia indítása. Ugyanakkor a kezelés számos problémát vet fel. A glucose infúzió ütemének bazális szükséglet (4-7 mg/kg/min) alá csökkentése kedvezőtlenül befolyásolja a növekedést és fejlődést. Insulin alkalmazása javítja a glycaemiás kontrollt és csökkentheti a hyperglycaemia és a vele összefüggő komplikációk kialakulását. Emellett több tanulmány hangsúlyozza kedvező hatását a születést követő metabolikus folyamatokra, a súlyfejlődésre és a koraszülöttekben észlelhető alacsony IGF1 szintekre. Ugyanakkor insulin alkalmazása esetén számolnunk kell iatrogén hypoglycaemia, esetleges lactat acidózis, vagy hypokalaemia kialakulásával és az ismételt vérvételek szükségességével (18, 75, 76).

I./2. Foetális lymphocyták gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitusban

I./2.1. T1DM, mint szerv-specifikus autoimmun kórkép

A T1DM krónikus, szerv-specifikus autoimmun betegség, melynek kezdeti tünetmentes szakaszában lezajló inflammatorikus folyamatok a pancreas B-sejtek maradandó károsodását okozzák. Az insulin-termelés következményes elégtelensége a glucose és lipid-anyagcsere zavarát eredményezve a kifejelett diabetes klinikai tüneteinek kialakulásához vezet (77-80). A kórkép immunológiai eredetére utaló első felvetést azon hisztológiai vizsgálatok szolgáltatták, melyek a Langerhans-szigetek lymphocytás beszűrődését és a B-sejtek károsodását mutatták ki közvetlenül diagnózist követően exitált diabeteses betegekben (81, 82). A kórkép kapcsán megjelenő keringő szigetsejt ellenes autoantitestek (ICA) kimutatása újabb bizonyítékot szolgáltatott az autoimmun kórereditre vonatkozóan. A keringő ellenanyagok hasznos pre-klinikai markerei a betegségnek, de jelen tudásunk szerint nem játszanak meghatározó szerepet a patogenezisben (83-85). Számtalan bizonyíték (keringő autoreaktív T sejt klónok T1DM betegekben, kórkép átvitele T sejtek által T1DM betegekből egészséges szervezetbe, T

sejt szupresszió kedvező hatása) támasztja alá, hogy a T lymphocyták kulcsszerepet játszanak a B-sejtek ellen irányuló, valószínűsíthetően B-sejtek által indukált autoimmun folyamatban (86-89).

A kórkép gyakorisága jelentős emelkedést mutat, főleg a fejlett világban és gyermekkorban, melynek nemzetgazdasági hatása is jelentős (90). Mind humán autoimmun diabetesben, mind spontán diabeteses állatmodellben (non-obese diabetic (NOD) egér, biobreding-diabetes-prone (BB-DP) patkány), több genetikai tényező ismert, mely a betegség kialakulását befolyásolja. A teljes genetikai predispozíció közel 50%-át a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) lókusztól gényei biztosítják, további gének egyenként kisebb hatással bírnak (91-93). Ugyanakkor a genetikai predispozíció önmagában nem jelenti a betegség kialakulását, de egyes érzékenyítő MHC allélok által kódolt MHC antigének jelenléte lehetővé teszi, hogy bizonyos szigetsejt antigén(ek) felismerésre kerülhessenek az autoreaktív T sejt klón(ok) által. A normál immunrendszer sajátossága, hogy képes különbséget tenni idegen és saját struktúrák között, míg kontrollált reakcióval eltávolítja az előbbieket, a saját antigénekre fajlagos válaszképtelenséggel, „immuntoleranciával” reagál. A szervezet ezen „önfelismerő képessége” az egyedfejlődés korai szakaszában (a születést megelőző és követő 2-3 hónapban) alakul ki, és azon struktúrákra terjed ki, melyekkel az immunrendszer e kritikus periódusban találkozik. A „centrális immuntolerancia” kialakulása során a saját antigének felismerésére alkalmas, magas affinitású T sejt receptorral (TCR) bíró „tiltott” lymphocyták klónok többsége a tímuszban törlődik, (negatív szelekció), továbbá szabályozó („regulatorikus”) funkcióval rendelkező lymphocyták képződnek (pozitív szelekció). A centrális szelekción számos „tiltott klón” átjut (tímuszban nem reprezentált antigének, gyenge antigén-kötés miatt), melyekkel szemben perifériás tolerancia észlelhető. Ezen klónok a periférián autoantigénjüktől „elhatárolódnak” („clonal-ignorance”), azokkal szemben válaszképtelenséget („anergia”) mutatnak, vagy regulatorikus T sejtek által kerülnek szabályozásra (94-98). Autoimmun folyamat, vagy autoimmun megbetegedés jön létre, ha a saját struktúrákkal szembeni tolerancia valamely ok miatt nem alakul ki, vagy megszűnik (99-101).

T1DM betegekben számos szigetsejtekkel reagáló autoreaktív klón mutatható ki, melyek jelenléte és elégtelen szabályozása kulcsfontosságú lépés a diabetes kifejlődése irányában (88, 102-104). Egészséges egyéneknél jelenlévő autoreaktív klónok főleg Th2 típusú citokineket termelnek és regulatorikus funkciójuk van, míg diabetesesekben Th1 (pro-inflammatorikus) polarizációt mutatnak (105, 106). Infekcióval vagy B-sejt károsodással összefüggő folyamatok az autoreaktív lymphocyták aktiválódását és expanszióját eredményezik (107). A

lymphocyták, és aktiválódó nem specifikus immunsejtek Langerhans-szigetek területére kerülését az e sejtek vándorlását meghatározó anyagok („kemo-attraktánsok”) irányítják (108, 109). A szigetek gyulladáshoz vezető „insulitis” kialakulása jellegzetes időrendiséget követ. A korai lézió területén elsőként kimutatható CD8+ („citotoxikus”) lymphocyták és mononukleáris sejtek a folyamat elindításában kulcsfontosságúak, míg a későbbi fázisban megjelenő Th1 CD4+ („helper”) T lymphocyták az „insulitis” kibontakozásában, és a B-sejt károsodásban játszanak fontos szerepet (110-115). Mindazonáltal a patogenezis e második lépcsője, a „kontrollált insulitis” nem jelenti feltétlenül a diabetes kialakulását (89, 104, 116, 117). Ugyanakkor a szabályozó tényezők (Th1/Th2 arány, regulatorikus T sejtek) elégtelensége a maradandó B-sejt károsodás és a diabetes kifejlődése irányába hat (89, 112-114). Az autoimmunitás a B-sejtek egyre több antigén-determinánsára terjed ki, a kezdetben aktiválódó magas affinitású, nagy T klónok mellett az alacsony affinitással bíró, kis autoreaktív klónok is bekapcsolódnak a folyamatba (118). A Th1 típusú CD4+ lymphocyták által közvetített indirekt celluláris citotoxicitás és a vele kapcsolatos effektor mechanizmusok kiteljesedése úgynevezett „destruktív-insulitis” kialakulását eredményezi és progresszív B-sejt vesztéshez vezet (104, 116, 117). Sejt közvetítette tényezők (makrofágok, T sejtek) és szolubilis faktorok (citokinek, nitrogén monoxid (NO), szabad gyökök) egyaránt hozzájárulnak a B-sejtek apoptózisához. Végül a B-sejt regeneráció nem képes lépést tartani a fokozódó oxidatív és metabolikus stresszel és a kontrollálatlan B-sejt vesztés az insulin hiánnyal összefüggő kifejezett diabetes megjelenéséhez vezet (119-122).

Jelenleg sem az elsőként aktiválódó T sejt klónokat, sem a folyamatot elindító elsődleges autoantigén(ek)et nem ismerjük. Ugyancsak kérdés, hogy a kezdeti folyamat egy autoantigén felől meghatározott hierarchia szerint teljesedik ki („epitop-spreading”), vagy több primer autoantigén elleni reakció, esetleg szuperantigénnel kapcsolatos poliklonális aktiváció indítja el azt (123, 124). Bizonyos vírus antigének (Coxsackie B, Citomegalovírus) jelentős szerkezeti hasonlóságot mutatnak egyes B-sejt autoantigénekkal, mely lehetővé teszi vírusfertőzés kapcsán a B-sejt komponensekkel reagáló lymphocyták aktiválódását, vagy a vírus ellenes lymphocyták szigetsejt ellenes megnyilvánulását („molecular mimicry”, „bystander” károsodás) (107, 125). Bárhogyan is, a szigetsejtek szerepe elvitathatatlan a folyamat kibontakozásában. Humán diabetesben és egérmodellben is számos B-sejt antigénnel (insulin, proinsulin, GAD, IA-2 (ICA512), phogrin (IA2 β), carboxipeptidase H) szemben mutatható ki celluláris és/vagy humorális immunválasz (84, 88, 89, 102, 103, 126). Mindazonáltal egyre több vizsgálati eredmény támasztja alá, hogy a számos autoantigén közül

az egyetlen B-sejt specifikus, az insulin molekula B lánc egy szakasza (B9:23) játszik kulcsszerepet a T sejt közvetített autoimmun folyamat kibontakozásában (127).

I./2.2. Foetális lymphocyták és autoimmunitás

Napjainkban egyre több adat támasztja alá, hogy a veleszületett (természetes) és szerzett (adaptív) immunitás közt mintegy hidat képező úgynevezett „nem konvencionális” lymphocyták (CD5+ B, $\gamma\delta$ T és NK T lymphocyták) szerepet játszanak az immunválasz szabályozásában és valószínűsíthetően egyes autoimmun kórképek kialakulásában is. E lymphocyták mind a természetes, mind az adaptív immunitás egyes jellemzőivel rendelkeznek (128-132). A konvencionális B sejtekkel (B2 sejtek) ellentétben a CD5+ B lymphocyták (B1 sejtek) kis affinitású, polireaktív, autoreaktív IgM típusú antitesteket (természetes antitestek) termelnek, melyek elsősorban filogenetikailag konzervált, biológiailag jelentős struktúrákkal reagálnak. Szerepük a mikróbákkal szembeni védelem mellett az immuntolerancia fenntartásában jelentős. A B1 lymphocytá repertoár alakulását olyan korai neonatális körülmények befolyásolják, melyek a saját struktúrák felismerésére képes antitestek megtartásának kedveznek. E természetes autoantitestek, illetve hálózataik (anti-idiotípus, anti-anti-idiotípus) kulcsszerepet játszanak az újszülött immunológiai tapasztalatainak őrzésében, a *Cohen* által bevezetett úgynevezett „immunológiai belső kép” kialakításában és a saját struktúrákkal szembeni tolerancia fenntartásában (97, 132). Egyre több adat támasztja alá, hogy a T lymphocyták $\gamma\delta$ TCR-al bíró csoportja - vagy egyes $\gamma\delta$ T lymphocytá klónok - a CD5+ B lymphocytákhoz hasonló vonásokkal rendelkeznek. E sejtek az $\alpha\beta$ T lymphocytáktól eltérő módon aktiválódnak és rapid effektor funkcióval jellemezhetők. Más „nem-konvencionális” lymphocytákhoz hasonlóan affinitást mutatnak saját antigénekhez és konzervált struktúrákhoz, illetve olyan endogén stressz determinánsokhoz (nem-klasszikus MHC molekula, Hsp65), melyek lehetővé teszik az egészséges és a kóros sejtek megkülönböztetését (97, 128-130, 133, 134). E tulajdonságaik alapján a $\gamma\delta$ T lymphocyták mind a saját és az idegen struktúrák közti hasonlóság („molecular mimicry”) révén, mind pedig módosult saját antigének („neo-epitop”) felismerése útján autoimmun kórfolyamat kialakulásában vehetnek részt, ugyanakkor az immunfolyamatok szabályozása révén annak kivédésben is szerepet játszhatnak (128, 129, 134). Számos spontán és kísérletes autoimmun kórképben igazolható a CD5 + B és $\gamma\delta$ lymphocyták patogenetikai szerepe. Coeliákiában, szklerózis multiplexben, lupusban és Graves-kórban a $\gamma\delta$ sejtek (vagy egyes $\gamma\delta$ klónok) aránya eltérést mutat az érintett szövetek területén, és/vagy a perifériás vérben (135-138). T1

diabetesek betegeiben és azok magas rizikójú első fokú rokonaiban fenti sejtek perifériás arányát vizsgáló korábbi tanulmányok egymásnak ellentmondó eredményekről számolnak be (139-142). E lymphocyták szerepe nem tisztázott a diabetes patogenezisében, habár több adat igazolja szerepüket az autoimmun folyamatban. NOD egerekben mind a betegség kibontakozásakor, mind későbbi életkorban magasabb a perifériás $\gamma\delta$ T sejtek aránya nem-diabetesek egértörzsszel összehasonlítva (143). Emellett a pancreas infiltráló sejtek között jelentős arányban mutathatók ki mind $\gamma\delta$ T, mind CD5+ B lymphocyták (144, 145). A Hsp65, mely természetes ligandja egyes $\gamma\delta$ klónoknak, ugyanakkor feltételezett autoantigén az autoimmun diabetes patogenezisében, potenciális kapcsolódási pontot jelenthet a $\gamma\delta$ T sejtek számára a kórfolyamathoz, bár ezidáig kevés adat támasztja alá e hipotézist (129, 146). További vizsgálatok szükségesek mind a CD5+ B, mind a $\gamma\delta$ T lymphocyták szerepének tisztázására a T1DM patogenezisében.

II. Célkitűzések

II/1. A cukorháztartás perinatális vonatkozásai és a koraszülöttekben előforduló hyperglycaemia vizsgálata

II/1.1. Hazánkban a koraszülések gyakorisága 8-9 % körül van. Vizsgálataink helyszínén, a PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Intenzív Osztályán a progresszív betegellátási elvek érvényesülése miatt ezen arány magasabb, az elmúlt 5 évben 20 % volt. Emellett beteganyagunkban jelentős az ELBW koraszülöttek aránya, mely speciális problémák felmerülését eredményezi. Annak ellenére, hogy több irodalmi adat utal az éretlenséggel kapcsolatos hyperglycaemiára, ma is kevés anyag foglalkozik a koraszülöttek hyperglycaemiájával, a kórkép gyakoriságát, annak fő kiváltó tényezőit és potenciális következményeit elemző hazai vizsgálati eredmények pedig egyáltalán nem állnak rendelkezésre.

Célkitűzésünk között szerepelt, hogy

- saját koraszülött beteganyagunkban vizsgáljuk a hyperglycaemia előfordulási gyakoriságát a koraszülöttek egyes csoportjaiban,
- feltárjuk a magas vércukorszint kialakulása háttérében álló kóroki tényezőket, és
- elemezzük a hyperglycaemiával kapcsolatos komplikációk előfordulását.

II/1.2. *Garg és mtsai* 2003-ban megjelent közleményükben a hyperglycaemia és a súlyos retinopathia előfordulása közti összefüggésről számoltak be ELBW koraszülöttekben (59). Eredményeik alapján felvetették, hogy a hyperglycaemiának szerepe lehet a súlyos ROP kialakulásában. Figyelembe véve, hogy a koraszülött retinopathia incidenciájának emelkedése ellenére az oxigén szerepének feltárása óta nem történt jelentős előrelépés a ROP megelőzése irányában, a fenti megfigyelés megerősítése és a hyperglycaemia esetleges kóroki szerepének bizonyítása új lehetőséget kínálhat a prevencióban.

Célul tűztük ki, hogy

- tanulmányozzuk, van-e összefüggés a ROP bármilyen stádiumának kialakulása és a hyperglycaemia előfordulása között 1500 gramm alatti súllyal született koraszülöttekben,

- elemezzük a retinopathia kialakulásának további rizikótényezőit, és
- vizsgáljuk, hogy a születési súly alapján meghatározott súlykategóriák szerint észlelhető-e eltérés e rizikófaktorok tekintetében.

II/1.3. Újszülöttekben és koraszülöttekben jelenleg a vércukorszintek ismételt meghatározása tekinthető a cukorháztartás ellenőrzés sarokkövének. Diabetes mellitusban a szénhidrát anyagcserezavar követésére több glycaemiás marker is használatos, melyek retrospektív információt nyújtanak adott időszak hyperglycaemiás eseményeiről, emellett alkalmasak a diabeteses komplikációk elővetítésére. A szérumban fructosamine a szérumban glikált fehérje-frakcióiról tájékoztat. Újszülöttekben és koraszülöttekben történő vizsgálatával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre jelentős adat. Szintje pozitív összefüggést mutat a mintavételt megelőző ~3 hetes intervallum vércukorértékeivel, ugyanakkor értékét jelentősen befolyásolják a szérumban fehérje- és albumin szintek is (147, 148). Közvetlenül születést követő vizsgálata a késői magzati cukorháztartásról, 3-4 hetes korban mért értéke a korai posztnatális periódus magas vércukorértékeiről nyújt információt.

- Tanulmányunkban vizsgáljuk, hogy a szérumban fructosamine szintek perinatális időszakban történő meghatározása szolgál-e új információval a koraszülöttek és újszülöttek, illetve a magzat cukorháztartásával kapcsolatosan.
- Elemezzük hogy a hyperglycaemiás koraszülöttekben észlelhető-e eltérés a fructosamine szintekben normoglycaemiás koraszülöttekkel összehasonlítva.
- Keressük a választ azon kérdésre, hogy a marker alkalmazható-e a koraszülöttek cukorháztartásának vizsgálatára és a neonatális hyperglycaemiával kapcsolatos utóképek prognosztizálására.

II./1.4. Korábbi adatok alapján felnőtt korban a leptinnek fontos szerepe van a zsírszövet mennyiségének alakulásában, emellett szintje akutan befolyásolja a metabolikus rátát (68-71). Vérszintje alacsonyabb koraszülöttekben, mint érett újszülöttekben, és születést követően emelkedést mutat (149). Felmerül a kérdés, hogy a vércukorszinteknek, illetve a hyperglycaemiának van-e hatása a leptin-szintek alakulására, továbbá hogy a leptin játszik-e szerepet koraszülöttek későbbi életkorban kialakuló obesitasában és 2-es típusú diabetesben. Saját vizsgálataink az első kérdés megválaszolására tesznek kísérletet experimentális szinten.

Célkitűzéseink között szerepelt, hogy

- sejtkultúrában tanulmányozzuk, hogy patkány zsírsejteken a glucosenak, illetve a glucose koncentráció változásának van-e hatása a leptin-elválasztásra,
- vizsgáljuk, hogy glucose mellett más energiaszolgáltató szubsztrátok hogyan befolyásolják a leptin-elválasztást *in vitro*,
- meghatározzuk, hogy az insulinnak *in vitro* van-e járulékos hatása a leptin-elválasztásra,
- izolált zsírsejteken vizsgáljuk a sejtszintű összekapcsoló mechanizust a glucose+insulin stimulus és a kísérő leptin-szekréció között, és megválaszoljuk a kérdést, hogy az intracelluláris kalcium-koncentráció változása játszik-e szerepet a folyamatban.

II/2. A keringő $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták vizsgálata gyermekkori T1DM-ban

II/2.1. A T1DM kapcsán sok információval rendelkezünk a pancreaticus B-sejtek károsodásához vezető folyamatról, ugyanakkor kevesebbet tudunk arról, hogy az immunrendszer miért fordul szembe a saját struktúráival. Nem ismerjük, hogy a normál immuntolerancia fenntartásában is szerepet játszó úgynevezett „foetális lymphocyták” (CD5+ B lymphocyták és $\gamma\delta$ T lymphocyták) részt vesznek-e kórfolyamatban. Vizsgálatainkkal e kérdés megválaszolásához próbáltunk közelebb kerülni.

Célkitűzésünk között szerepelt, hogy

- vizsgáljuk, észlelhető-e eltérés a perifériás CD5+ B lymphocyták és a $\gamma\delta$ T lymphocyták arányában 1-es típusú diabetes mellitusos gyermekeknél, illetve azok magas ICA titerrel bíró, egészséges („prediabeteses”) elsőfokú rokonainál kontroll személyekkel összehasonlítva,

II/2.2.

- kutatjuk, hogy van-e kvantitatív eltérés keringő $\gamma\delta$ T lymphocyták TCR lánchasználat és citokin-termelés alapján meghatározott egyes alcsoportjainak arányában újonnan diagnosztizált T1DM gyermekekben,
- tanulmányozzuk, hogy a $\gamma\delta$ T lymphocyták egyes alcsoportjainak megoszlása mutat-e összefüggést a betegek klinikai paramétereivel.

III. Beteganyag és vizsgálati módszerek

Ad II/1.1.) A PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Intenzív Osztályának ELBW koraszülött beteganyagában áttekintettük a hyperglycaemia gyakoriságának alakulását a mortalitási mutatókkal együtt az 1998. január 1. és 2001. december 31. közti periódusban. Retrospektív tanulmányban a 2000. január 1. és 2001. december 31. közti időszakban klinikánkon született és ápolt 99 ELBW koraszülöttben, valamint száztizenöt 1000-1500 g közti születési súlyú koraszülöttben (gesztációs kor: $26,6 \pm 2,3$ vs. $29,8 \pm 2,0$ hét [átlag \pm S.D.], születési súly: 803 ± 158 vs. 1260 ± 171 gramm [átlag \pm S.D.]) elemeztük a hyperglycaemia gyakoriságát, előfordulásának idejét. Rögzítettük a CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score-t, a komplikációk (IVH, szepszis) jelenlétét, parenterális glucose-bevitel ütemét, steroid, illetve xantinkészítmények alkalmazását. Vizsgáltuk az insulin kezelés szükségességét és a kezelés kapcsán jelentkező komplikációk előfordulását. A hyperglycaemia határának az ismételten $8,5$ mmol/l feletti vércukorértéket tekintettük az „ágy melletti”, teljes vérből történő és/vagy laboratóriumi, szérumból történő glucose meghatározás során (Accu-Check glucometer, illetve laboratóriumi glucose-oxidáz módszer).

Az osztályunkon ezen időszak alatt alkalmazott kezelési elvek alapján az első élethéten, illetve ezt követően parenterális bevitel, vagy glucose háztartást befolyásoló terápia alkalmazása esetén napi 2-3 vércukor-meghatározás történt, ha a beteg állapota, vagy a mért érték mást nem tett szükségessé. Teljes enterális táplálás felépítését követően stabil állapotú gyermeknél heti 1-2 alkalommal történt vércukor-meghatározás. Insulin-kezelést ismételten 10 mmol/l feletti értéknél indítottunk ($0,01-0,1$ E/tskg/dózis sc. vagy iv. vagy $0,01-0,1$ E/tskg/óra). A parenterális glucose-bevitel ütemének átlaga az első élethéten $6,6 \pm 1,3$ mg/kg/ min (maximum $8,6 \pm 1,6$ mg/kg/min [átlag \pm S.D.]) volt. A parenterális aminosav-készítmények adását a 2-3. életnapon, az enterális táplálást általában a 2-4. életnapon indítottuk. A statisztikai analízis során kétmintás t-próbát, χ^2 próbát és korreláció-analízist alkalmaztunk.

A fenti időszak mellett egy későbbi periódusban -2006. január 1. és 2006. december 31. között- 89 VLBW koraszülöttben (58 praematurus és 22 immaturus koraszülött) egy prospektív tanulmány során ismételten meghatároztuk a hyperglycaemia gyakoriságát (*lásd ad III/1.3. fejezet*). Az első vizsgálati időszakkal (2000. január 1. és 2001. december 31.) összehasonlítva a hyperglycaemia definíciójában nem történt érdemi változás, a monitorizálási és kezelési elvekben azonban kisebb átalakulás volt észlelhető a 2006-os

vizsgálati periódusra. A második tanulmány időszakában a parenterális aminosav készítményeket korábban (1-2. nap) vezettük be, és e periódusban magasabb volt az első életnapokban alkalmazott parenterális folyadék- és glucosebevitel ($8,4 \pm 1,0$ mg/kg/ min (maximum $10,8 \pm 1,2$ mg/kg/min) [átlag \pm S.D.]). Emellett szorosabb vércukor-kontroll valósult meg azáltal, hogy a koraszülötteknél végzett vérgázanalízisek révén egyidejűleg a vércukorszintek is meghatározásra kerültek.

Ad II/1.2. A PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2000. január 1. és 2002. december 31. között született, 1500 gramm alatti születési súlyú, perinatális időszakot túlélő 201 koraszülöttnél (gesztációs kor: $29,1 \pm 2,6$ hét, születési súly: 1143 ± 241 g) retrospektív úton elemeztük a koraszülött retinopathia bármely stádiumának előfordulását, továbbá annak összefüggését a hyperglycaemiával, gesztációs korrall, születési súllyal, 1 és 5 perces Apgar-pontszámokkal, illetve az állapot súlyosságát jellemző CRIB pontszámokkal. Az első szemészeti vizsgálat 3-4 hetes korban történt indirekt binokuláris oftalmoszkópiával, melyet hetente ismételtünk. A ROP klasszifikációja és szükség esetén a lézeres szemészeti műtét a nemzetközi standardoknak megfelelően zajlott. χ^2 próbával és többszörös logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk a ROP összefüggését a hyperglycaemia előfordulásával, illetve a gesztációs korrall, a születési súllyal, az Apgar pontszámokkal és a CRIB pontszámmal. A VLBW koraszülöttek csoportján belül külön-külön is analizáltuk az 1000 gramm alatti születési súlyú és az 1000-1500 gramm születési súlyú alcsoportokat.

Ad II/1.3.) Prospektív tanulmány keretében a PTE ÁOK Szülészeti Klinika Újszülött Intenzív Osztályán 2006. január 1. és 2006. december 31. között ápolt, besorolási kritériumoknak (születési súly < 1500 g, terhességi kor ≤ 32 hét) megfelelő 60 koraszülöttől (gesztációs kor: $28,4 \pm 2,3$ hét; [átlag \pm SD]), és 26 érett (gesztációs kor: $39,1 \pm 1,3$ hét; [átlag \pm SD]), egészséges újszülöttől szülői felvilágosítást és hozzájárulást követően 1-1 ml vérminta vétele történt a 3.(± 3) életnapon (1. heti minta), majd ezt követően 3 hetes intervallumok szerint a 24.(± 3), illetve 45.(± 3) napokon (4. illetve 7. heti minták). A mintákban meghatároztuk a szérumban a protein és albumin szinteket, illetve kolorimetriás módszerrel a szérumban a fructosamine szinteket. A demográfiai mutatók mellett a koraszülötteknél rögzítettük a hyper- illetve hypoglycaemiás epizódokkal terhelt napok számát, a CRIB score-t, az IVH, illetve ROP előfordulását, súlyosságát, gépi lélegeztetés és oxigén-kezelés, illetve kórházi ápolás időtartamát. A hyperglycaemia kritériumának a $8,3$ mmol/l vércukorértéket tekintettük, ha az egyazon nap ismételt fordult elő a parenterális glucose-bevitel csökkentése vagy/és insulin

kezelés ellenére. A hypoglycaemia határát a 2,6 mmol/l értéknél szabtuk meg. Az első élethéten, illetve ezt követően parenterális bevitel, vagy glucose háztartást befolyásoló terápia alkalmazása esetén legalább napi 3 vércukor-meghatározás történt. Ugyanakkor a vérgáz-analízisek révén egyidejűleg nyert vércukorértékek miatt a napi rendelkezésre álló értékek száma átlagosan napi 5 (3-9) volt. A teljes enterális táplálás felépítését követően stabil állapotú gyermeknél heti 1-2 alkalommal történt vércukor-meghatározás. Insulin-kezelést ismételt 10 mmol/l feletti értéknél indítottunk (0,01-0,1E/tskg/dózis sc. vagy iv. vagy 0,01-0,1E/tskg/óra). A glucose infúzió üteme az első héten átlagosan $7,0 \pm 1,2$ mg/kg/min (maximum $9,1 \pm 1,5$ mg/kg/min) [átlag \pm S.D.] volt. A parenterális aminosav-készítményeket az 1. nap vezettük be, az enterális táplálást az 1-5. napon indítottuk el. A vizsgált koraszülötteket terhességi kor szerinti megosztásban is vizsgáltuk. Az immaturus koraszülöttek csoportjába a 28. terhességi kor előtt, míg a praematurus csoportba a 28-32. gesztációs közt született koraszülöttek kerültek. A statisztikai analízisből kizártuk a két egy héten belül exitált ELBW koraszülött adatait. Végül 22 immaturus, illetve 36 praematurus újszülött (gesztációs kor: $25,9 \pm 1,0$ vs. $29,9 \pm 1,3$ hét; [átlag \pm SD]) adatait elemeztük. Összehasonlítottuk az egyes csoportok születést követő szérumban albumin, protein és fructosamine szintjeit, emellett vizsgáltuk a fructosamine szintek posztnatális alakulását koraszülöttekben. Analizáltuk a vizsgált marker összefüggését a hyperglycaemiával és az azzal kapcsolatos komplikációkkal. A demográfiai mutatók vizsgálatára, Student t- illetve Wilcoxon exact-tesztet használtunk, a szérumban fructosamine szintek, illetve hyperglycaemiás epizódok és klinikai változók összefüggésének vizsgálatára χ^2 -próbát, lineáris korrelációt és logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia szintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg. Vizsgálataink Magyar Tudományos Akadémia Tudományos Kutatás-és Bizottságának és a PTE ÁOK Regionális Kutatás-és Bizottságának jóváhagyásával történtek.

Ad II/1.4.) Metofannal végzett anaesthesia és dekapitációt követően patkány mellékhere bázis területéről zsírsejteket izoláltunk (150). A kísérlet során hasonló tömegű állatokat használtunk, tekintettel arra, hogy a zsírszövet nagysága egyenes összefüggést mutat a zsírsejtek méretével. Az adipocytákat ($3-5 \cdot 10^6$ sejt/ml) glucose, pyruvat és glutamin-mentes médiumban (alap-DMEM; Sigma) inkubáltuk, melyhez különböző koncentrációban glucoset (5, 15, 25 mmol/l) adtunk insulin adása mellett (100 ng/ml) vagy anélkül. Emellett hasonló módon előkészített sejteket különböző energiaszolgáltató szubsztrátokkal (25 mmol/L D-glucose, galactose, fructose, alanin, pyruvat), vagy 2-deoxy-glucose (2-DG)-al (energia neutralizáló anyag) inkubáltunk insulin jelenlétében, vagy anélkül. Kísérleteink során négy

órás 37 C°-on történő inkubációt követően RIA módszerrel (Patkány Leptin RIA, Linco) határoztuk meg a felülúszók leptin koncentrációját. Kontrollként alap-közegben tartott zsírsejtek szolgáltak.

Tanulmányoztuk, hogy a glucose+insulin indukálta leptin-elvásztás kalcium-függő folyamat-e. Izolált zsírsejteket egy órán keresztül 1 mmol/l pyruvat tartalmú, kalcium-mentes MEM (Sigma) médiumban inkubáltunk, majd 25 mmol/l glucose, 100 ng/ml insulin vagy/és 1 mmol/l kalcium sejtkultúrához adása után vizsgáltuk a leptin-szekrécio változását az alapközegben tartott zsírsejtekhez viszonyítva. Az intracelluláris kalcium leptin-elvásztásra gyakorolt hatásának tanulmányozására az izolált zsírsejteket előbb intracelluláris kelátképzővel (BAPTA) kezeltünk, majd 25 mmol/l glucose és 100 mg/ml insulin médiumhoz adása után a leptin-elvásztás változását vizsgáltuk BAPTA-val nem előkezelt, hasonló kondíciók között tartott zsírsejtek leptin-termeléséhez viszonyítva. Emellett a kalcium-, illetve ATP függő kálium csatornák szerepét is tanulmányoztuk a glucose+insulin adását kísérő leptin-szekrécioiban. Glucose+insulin (25 mmol/l glucose, 100 mg/ml insulin) tartalmú médiumban inkubált zsírsejtek leptin-elvásztásához viszonyítva vizsgáltuk a zsírsejtek leptin-szekréciojának változását kalcium-, illetve kálium csatornák működését gátló anyagok (nimodipine, verapamil, kadmium (CdCl₂), nikkel (NiCl₂), illetve diazoxid) különböző koncentrációinak médiumhoz adása mellett.

Az eredmények statisztikai értékelése során a mért leptin-szintek abszolút értékeit, vagy az egyes tenyészetekben mért leptin-szinteknek a kontroll sejtenyészet leptin szintjéhez viszonyított arányszámát hasonlítottuk össze egymintás és kétmintás t-próbákkal. A szignifikancia szintet p<0,05 értéknél határoztuk meg.

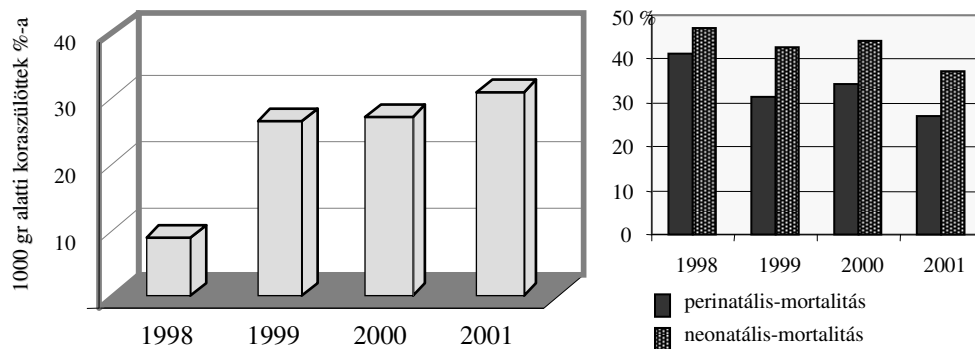
Ad II/2.1.) Huszonkettő újonnan diagnosztizált, a PTE ÁOK Gyermekklinikán gondozásba kerülő T1DM gyermeknél (8 fiú, 14 lány, életkor: 12,8±0,9 év [átlag±SD]) az insulin terápia megkezdése előtt, továbbá 1-es típusú diabeteses betegek 13 magas ICA titerrel bíró (ICA >20 JDF U) elsőfokú rokonánál (5 férfi, 8 nő, életkor: 16,6±2,24 év [átlag±SD]) és 43 egészséges, diabeteses betegekhez korban és nemből illesztett kontroll személynél (16 fiú, 27 lány, életkor: 12,9±1,2 [átlag±SD]) előzetes felvilágosítást és hozzájárulást követően 7-8 ml heparinizált vér mintavétel történt. Ficoll-Paque gradiens centrifugálással izolált perifériás mononukleáris sejteken immuncitokémiai jelölést végeztünk. A CD5+ B lymphocyták detektálására ezüst intenzifikálással kiegészített kettős, indirekt immunperoxidase festést alkalmaztunk anti-CD22 és anti-CD5 monoklonális ellenanyagokkal. A γδ T lymphocyták jelölése ezüst intenzifikálással kiegészített indirekt immunperoxidase módszerrel történt, anti-

pan-TCR $\gamma\delta$ antitest felhasználásával. Legalább 300 lymphocytá fénymikroszkópos analízisét követően határoztuk meg a keringő CD5+ B, és $\gamma\delta$ T lymphocyták arányát a perifériás lymphocytákon belül. Az egyes betegcsoportok összehasonlítása kovariancia analízissel történt a vizsgált lymphocytá csoportok életkorral való összefüggésének figyelembe vételével. Vizsgálataink a PTE ÁOK Regionális Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával történtek.

Ad II/2.2.) Előzetes szülői beleegyezést követően, a diagnózist követő $12,6\pm 10,6$ héttel 22 T1DM gyermektől (11 fiú, 11 lány, életkor: $11,9\pm 3$ év, [átlag \pm SD]), továbbá 24 korban és nemből illesztett kontroll személytől (11 fiú, 13 lány, életkor: $12,21\pm 3,3$ év [átlag \pm SD]) 8 ml heparinizált vérminta került levételre. A vizsgálatba kerülésnél kizáró oknak tekintettünk a kontroll csoportban bármilyen autoimmun, allergiás vagy fertőző betegséget, továbbá gyógyszereszedést, a diabeteses csoportban pedig akut infekció fennállását, továbbá diabeteses ketoacidózist. Rögzítettük a diabeteses gyerekeknél a vérvételkor a diabetes fennállásának tartamát, a HbA1c szinteket és a napi insulin-igényt. A friss vérmintákból izolált mononukleáris sejteken immunfluoreszcens jelölést alkalmaztunk. Fluorokrómmal konjugált monoklonális ellenanyagok felhasználásával (anti-TCR-V γ 9(PE), anti-TCR-V δ 2(FITC), anti-TCR-V δ 1(FITC), anti-CD3(PE)) direkt felszíni jelölést végeztünk az egyes T sejt receptor láncokat használó $\gamma\delta$ lymphocytá alcsoportok (V γ 9, V δ 2, V δ 1 lymphocyták), továbbá a CD3+ (T) lymphocyták arányának meghatározására. Az egyes lymphocytá populációk citokin termelésének vizsgálatára az izolált lymphocytákat előbb stimuláltuk (PMA, ionomycin, BFA), majd lizáló és permeabilizáló puffer hatásának tettük ki. Ezt követően intracelluláris jelölés történt anti-IFN γ (APC) és anti-IL10(APC) antitestek alkalmazásával, végül a felszíni jelölést végeztünk anti-TCR-V γ 9(PE), anti-TCR-V δ 2(FITC), anti-TCR-V δ 1(FITC), anti-CD3(PE) ellenanyagokkal. A sejtek fenotípus szerinti elemzése Becton–Dickinson flow-cytometerrel történt, az adatok elemzését a Becton–Dickinson CellQuest software csomagjával végeztük. Meghatároztuk TCR-V γ 9+, TCR-V δ 2+, TCR-V δ 1+, TCR-V γ 9+/V δ 2+ és a CD3+ sejtek arányát, továbbá az IFN γ pozitív és negatív (IFN γ +, IFN γ -) és IL10 pozitív és negatív (IL10+, IL10-) sejtek arányát a teljes T lymphocytá populáción, illetve az egyes $\gamma\delta$ lymphocytá alcsoportokon belül. Az adatok elemzése SPSS 7.5 software csomagjával történt. A statisztikai analízis során Mann-Whitney U tesztet, kétmintás t-próbát és Sperman féle non-parametrikus korrelációt alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia szintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg. Vizsgálataink a PTE ÁOK Regionális Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával történtek.

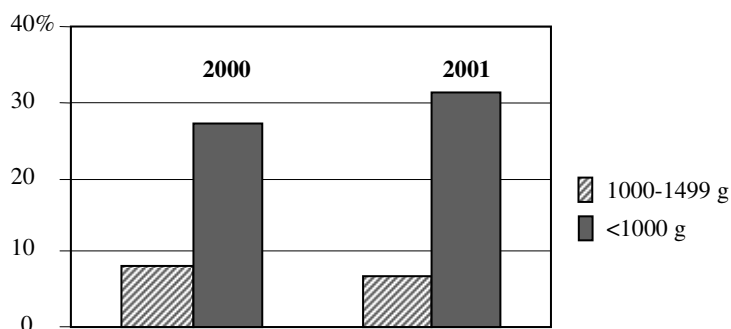
IV. Vizsgálati eredmények

Ad II/1.1.) Az 1998. január 1. és 2001. december 31. közti 4 éves időszakban a hyperglycaemia előfordulási gyakorisága növekedést mutatott az osztályunkon ápolott 1000 gramm születési súly alatti koraszülöttek körében. Fenti periódusban az ELBW koraszülöttek aránya növekedett, ugyanakkor a túlélési esélyek javultak, mely a hyperglycaemia gyakoriságában is növekedést eredményezett (**1. ábra**).



1. ábra. A hyperglycaemia előfordulási gyakorisága és a mortalitási mutatók alakulása 1998-2001 között ELBW koraszülöttekben

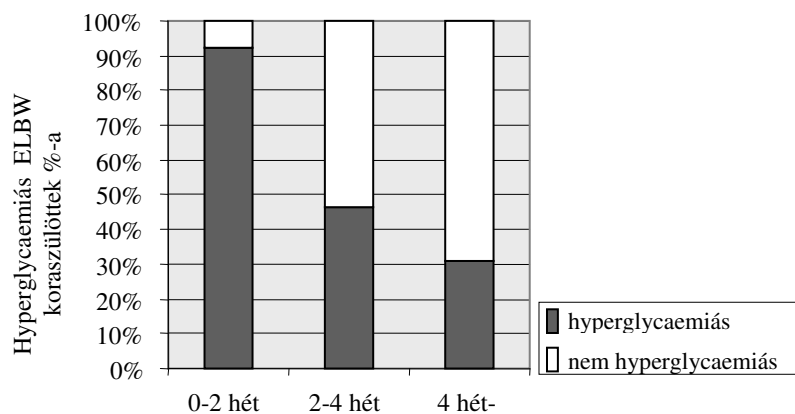
A 2000 január 1. és 2001. december 31. között az 1000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek 29,3%-ban észleltünk átmenetileg magas vércukorszintet. 1500 gramm születési súly alatt az incidencia 17,5% volt. A hyperglycaemia 4,1-szer gyakrabban fordult elő ELBW koraszülöttekben, mint az 1000-1499 gramm közti születési súlykategóriában (**2. ábra**).



2. ábra. Hyperglycaemia előfordulási gyakorisága 1000 gramm születési súly alatt, illetve 1000-1499 születési súly esetén. (2000- 2001)

A 2006. január 1. és december 31. közti időszakban prospektív tanulmány keretében vizsgált 89 VLBW koraszülött 50%-ban detektáltunk hyperglycaemiát, mely a korábbi periódusban észlelnél magasabb érték. A differencia háttérét vizsgálva két eltérést észleltünk a vizsgálati periódusok között, mely a gyakoriságban észlelt különbséget magyarázhatja. Az első vizsgálati periódushoz hasonlítva a későbbi időszakban ápolt koraszülöttek némileg magasabb parenterális folyadék és glucose-bevitelben részesültek az első héten ($6,6 \pm 1,3$ mg/kg/ min (maximum $8,6 \pm 1,6$ mg/kg/min vs. $7,0 \pm 1,2$ mg/kg/ min (maximum $9,1 \pm 1,5$ mg/kg/min) [átlag \pm S.D.]), azonban az eltérés nem volt szignifikáns. Emellett a 2006-os, második vizsgálati periódus során a napi vércukor-meghatározások száma magasabb volt, mint az első tanulmány idején - ELBW koraszülöttekben az első héten 5 (3-9) vs. 2 (1-4)-, mely a vércukor-monitorizálás rendjének változásával volt összefüggésbe hozható. 2003-tól a vérgázanalízisek révén egyidejűleg a vércukorszintek is meghatározásra kerültek. A vércukor-meghatározások számának emelkedése a tünetmentes hyperglycaemia észlelésének esélyét javítja.

ELBW koraszülöttjeinkben a hyperglycaemia főleg az első 2 élethétben alakult ki, majd a gyakoriság jelentősen csökkent. Ugyanakkor a hyperglycaemiás ELBW koraszülöttek harmadában 4 hetes kort követően is észlelhető volt átmenetileg vércukorszint emelkedés (3. ábra).



3. ábra. Hyperglycaemia előfordulása az életkor függvényében az összes hyperglycaemiás ELBW koraszülött %-ban

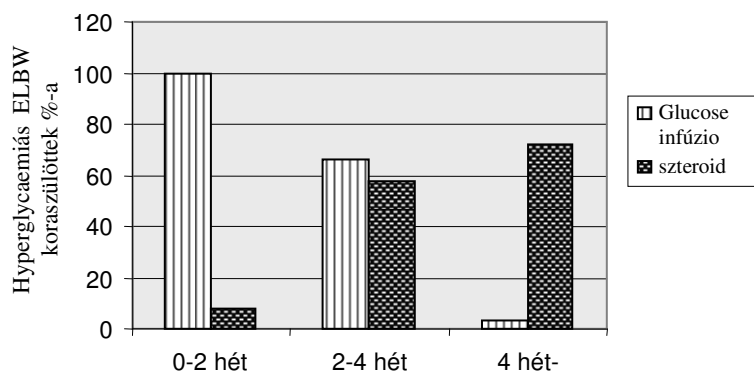
2000. január 1. és 2001. december 31. között született ELBW betegeinkben vizsgáltuk a hyperglycaemia potenciális kóroki tényezőit. Az első két hét során jelentkező hyperglycaemiás esetek csaknem kizárólag parenterális glucose-bevitel mellett alakultak ki.

Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns eltérést a hyperglycaemiás és normoglycaemiás ELBW koraszülöttek között a parenterális glucose-bevitel ütemében az első élethéten (*1. táblázat*).

1. táblázat. Napi parenterális glucose-bevitel alakulása az első élethéten hyperglycaemiás és normoglycaemiás ELBW koraszülöttekben (mg/kg/min; átlag±SD)

	hyperglycaemiás	normoglycaemiás	p
1. nap	5,9±1,0	5,4±0,8	ns
4. nap	8,5±1,1	8,0±0,7	ns
7. nap	10,4±1,2	10,3±1,4	ns

A két hetes kort követően jelentkező hyperglycaemiás esetek harmada nem állt kapcsolatban glucose infúzió adásával. Ugyanakkor a 2-4. élethét között a hyperglycaemiás betegek közel 60%-a, 4 hetes kor után 72%-a szteroid kezelésben részesült bronchopulmonalis dysplasia (BPD) miatt (*4. ábra*). A szteroid kezelés szignifikáns összefüggést mutatott a hyperglycaemia kialakulásával ELBW koraszülöttekben (OR: 2,6, 95%-os CI: 1,05-8,1, p<0,05).



4 ábra. Parenterális glucose-bevitel és szteroid alkalmazása az életkor függvényében (hyperglycaemiás ELBW koraszülöttek %-a)

Nem találtunk kapcsolatot a xantin-készítmények alkalmazása és hyperglycaemia jelenléte között (OR: 1,2; 95%-os CI: 0,48-9,71; ns).

A hyperglycaemiás betegek 92%-a legalább egy alkalommal insulin adását igényelte. Az insulin dózisa megfelelt a szakirodalomban ajánlottaknak (0,01-0,1E/tskg/dózis sc. vagy iv. vagy 0,01-0,1E/tskg/óra). Amíg az első és második héten hyperglycaemiát mutató betegek 91%, illetve 83%-a igényelte legalább egy alkalommal insulin adását, addig az ezt követő

időszakban hyperglycaemiával észlelt koraszülöttek felénél a magas vércukor-értékek insulin adása nélkül is rendeződtek. Az insulin alkalmazása mellett nem alakult ki súlyos hypoglycaemia, azonban az insulinnal kezelt hyperglycaemiás koraszülöttek harmadában az insulin ismételt adása mellett hypokalaemia jelentkezett.

A hyperglycaemiás és normoglycaemiás ELBW betegcsoport között nem észleltünk szignifikáns eltérést az állapot súlyosságát jellemző CRIB pontszámában ($7,0 \pm 2,9$ vs. $5,9 \pm 2,1$, ns; $\text{átlag} \pm \text{S.D.}$), emellett a születési súly visszanyeréséhez szükséges időtartam ($17,6 \pm 5,8$ vs. $16,1 \pm 4,0$ nap; ns), és a maximális százalékos súlyvesztés sem különbözött ($14,4 \pm 2,3$ vs. $14,9 \pm 1,9$ %; ns). A hyperglycaemiás ELBW koraszülöttekben gyakrabban fordult elő bakteriális szepszis (OR: 6,18; 95%-os CI: 1,2-34,6, $p < 0,01$), továbbá, III-IV. stádiumú intraventriculáris vérzés (OR: 11,4; 95%-os CI: 2,8-52,4; $p < 0,01$) a normoglycaemiás csoporttal összehasonlítva. Nem találtunk összefüggést a hyperglycaemia előfordulása és a perinatális mortalitás között (OR: 1,4; 95%-os CI: 0,54-3,66, ns).

Ad II/1.2.) A PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2000. január 1. és 2002. december 31. közti időszakban született, perinatális időszakot túlélő 201 VLBW koraszülött 35,3%-ban alakult ki a koraszülött retinopathia valamely stádiuma. A hyperglycaemia gyakorisága 19,4% volt. A retinopathia és a hyperglycaemia összefüggését vizsgálva azt találtuk, hogy a ROP-os csoportban a hyperglycaemia gyakorisága magasabb volt a retinopathia-mentes koraszülöttekhez viszonyítva. Emellett a retinopathiás koraszülöttekben az általános állapot súlyosságát jellemző CRIB pontszám magasabb, a gesztációs kor, a születési súly és az 1 és 5 perces Apgar pontszámok szignifikánsan alacsonyabbak voltak (**2. táblázat**).

2. táblázat Retinopathiás és ROP-mentes VLBW koraszülöttek klinikai adatai (A gesztációs kor, születési súly és CRIB score esetében az átlag (SD), az Apgar pontszámok esetében a median (min-max) értékeket tüntettük fel. *OR: 9,84(95% CI: 4,05-24,51))

Jellemzők	ROP	ROP-mentes	p érték
Esetszám	71	130	
Gesztációs kor (hét)	27,0 (1,9)	30,1 (2,2)	<0,001
Születési súly(g)	971 (227)	1237 (192)	<0,001
Apgar score 1 perc	7 (1-9)	8 (3-9)	<0,01
Apgar score 5 perc	9 (6-10)	9 (4-10)	<0,01
CRIB score	6,6 (3,9)	3,4 (2,1)	<0,001
Hyperglycaemia n (%)	30 (42,3%)	9 (6,9%)	<0,001*

Fenti tényezők független hatását a ROP kialakulására logisztikus regressziós modellben vizsgáltuk. A VLBW betegekben a vizsgált változók közül a terhességi kor (OR: 0,59; 95%-os CI: 0,46-0,76; p<0,001) és a hyperglycaemia (OR: 3,15; 95%-os CI: 1,12-8,84; p<0,05) mutattak más tényezőktől függetlenül összefüggést a ROP bármely stádiumának kifejlődésével (3. táblázat).

3. táblázat Klinikai változók összefüggése a ROP bármely stádiumával
VLBW koraszülöttekben (többszörös logisztikus regresszió)

Jellemzők	OR	95% CI	p érték
Gesztációs kor (hét)	0,59	0,46-0,76	<0,001
Születési súly(g)	1,00	0,99-1,01	NS
Apgar score 1 perc	1,10	0,7-1,75	NS
Apgar score 5 perc	0,97	0,51-1,84	NS
CRIB score	1,17	0,99-1,37	NS
Hyperglycaemia n (%)	3,15	1,12-8,84	<0,05

A VLBW koraszülöttek csoportján belül külön is elemeztük az 1000 gramm alatti, illetve 1000-1500 gramm születési súlyú koraszülöttek adatait. A retinopathiás koraszülötteknél mindkét súlykategóriában szignifikánsan alacsonyabb volt a gestációs kor és a születési súly, továbbá magasabb a CRIB pontszám és a hyperglycaemia gyakorisága, mint a ROP-mentes betegekben (4. táblázat).

4. táblázat ROP-os és ROP-mentes VLBW koraszülöttek klinikai adatai súlykategóriánként
(A gestációs kor, születési súly és CRIB score esetében az átlag (SD), az Apgar pontszámok esetében median (min-max) értékeket tüntettük fel; *OR: 3,45(95% CI:1,44-8,74, **OR: 8,83(95% CI: 1,99-43,95))

	<1000 g			1000 - 1500 g		
	ROP	ROP-mentes	p érték	ROP	ROP-mentes	p érték
Esetszám	43	20		28	110	
Gestációs kor (hét)	25,9 (1,2)	28,2 (2,4)	<0,001	28,8 (1,5)	30,5 (2,4)	<0,001
Születési súly(g)	820 (124)	897 (88)	<0,05	1204 (130)	1299 (131)	<0,001
Apgar score 1 perc	7 (4-9)	8 (3-9)	<0,05	8 (1-9)	8 (4-9)	NS
Apgar score 5 perc	9 (6-10)	9 (4-10)	NS	9 (6-10)	9 (6-10)	NS
CRIB score	8,0 (4,0)	4,5 (1,9)	<0,001	4,5 (2,5)	3,2 (2,1)	<0,001
Hyperglycaemia n (%)	23 (53,5)	5 (25)	<0,05 *	7 (25)	4 (3,6)	<0,01**

A hyperglycaemiás és a normoglycaemiás retinopathiás koraszülöttek CRIB pontszáma nem mutatott szignifikáns eltérést egyik súlykategóriában sem. Többváltozós analízissel az 1000 gramm alatti koraszülöttekben a gesztációs kor (OR: 0,38, 95%-os CI: 0,20-0,72, $p < 0,01$) és a CRIB score (OR: 1,58, 95%-os CI: 1,02-2,45, $p < 0,05$), az 1000-1500 gramm születési súlyú csoportban a gesztációs kor (OR: 0,70, 95%-os CI: 0,52-0,95, $p < 0,005$) és a hyperglycaemia bizonyultak független rizikótényezőknek a retinopathia kialakulása szempontjából (OR: 4,48, 95%-os CI: 1,04-19,43; $p < 0,05$) (5. táblázat).

5. táblázat Klinikai változók összefüggése a ROP bármely stádiumával ELBW és 1000-1500 gramm születési súlyú koraszülöttekben (többszörös logisztikus regresszió)

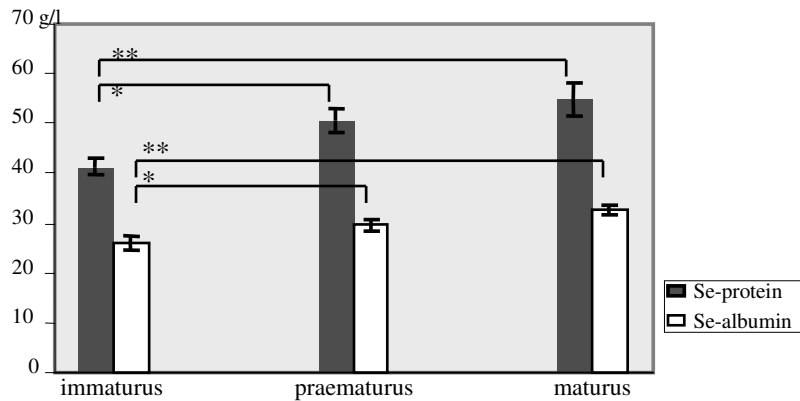
	<1000 g			1000 - 1500 g		
	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték
Gesztációs kor (hét)	0,38	0,20-0,72	<0,01	0,70	0,52-0,95	<0,05
Születési súly(g)	1,01	0,99-1,02	NS	1,00	0,99-1,00	NS
Apgar score 1 perc	1,11	0,40-3,09	NS	1,24	0,71-2,17	NS
Apgar score 5 perc	0,81	0,40-3,27	NS	0,83	0,33-2,07	NS
CRIB score	1,58	1,02-2,45	<0,05	1,01	0,88-1,38	NS
Hyperglycaemia	2,95	0,53-16,43	NS	4,48	1,04-19,43	<0,05

Ad II/1.3. A 2006. január 1. és december 31. között prospektív tanulmány keretében vizsgáltuk 22 immaturus és 36 praematurus koraszülött, továbbá 26 érett újszülött szérumban fructosamine szintjeit (klinikai jellemzők ld. 6. táblázat.)

6. táblázat Klinikai változók a vizsgált koraszülöttekben és érett újszülöttekben

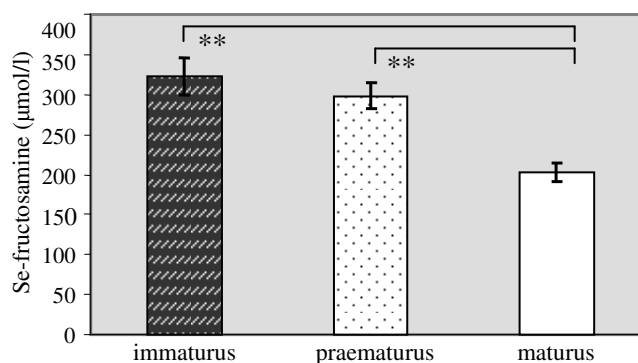
	Immaturus (n=22)	Praematurus (n=36)	Koraszülött (összes)(n=58)	Érett (n=26)
gestációs kor (hét) (átlag±SD)	25,9±1,0	29,9±1,3	28,4±2,3	39,1±1,3
születési súly (g) (átlag±SD)	893±157	1339±313	1175±342	3380±392
lány	12 (55%)	17 (45%)	29 (50%)	13 (50%)
CRIB score (átlag±SE)	4,5±1,4	2,6±1,3	3,3±1,4	-
ápolási napok (átlag±SE)	79,4±1,9	48,4±2,7	59,8±3,0	3,5±1,8
hyperglycaemia (0-3 hét)	17 (77%)	12 (33%)	29 (50%)	0
hyperglycaemia (4-7 hét)	7 (32%)	3 (8%)	10 (17%)	0
hypoglycaemia	13 (59%)	20 (56%)	33 (57%)	1 (4%)
respiráció-napok (átlag±SE)	6,5±2,0	1,4±1,2	3,3±2,3	0
O ₂ suppl.- napok (átlag±SE)	46,8±3,7	9,7±3,4	23,4±5,2	0
ROP (összes)	17 (77%)	16 (36%)	33 (57%)	-
ROP stádium≥III	10 (45%)	2 (6%)	12 (21%)	-
IVH (összes)	15 (68%)	11 (31%)	26 (45%)	0
IVH stádium≥III	5 (23%)	5 (14%)	10 (17%)	0

Tekintettel arra, hogy a születést követően mért szérum albumin és protein szintek jelentős eltérést mutattak az egyes gesztációs korú csoportok között (5. *ábra*), tanulmányunkban minden mért fructosamine értékeket a javasolt formula (148) szerint korrigáltunk.



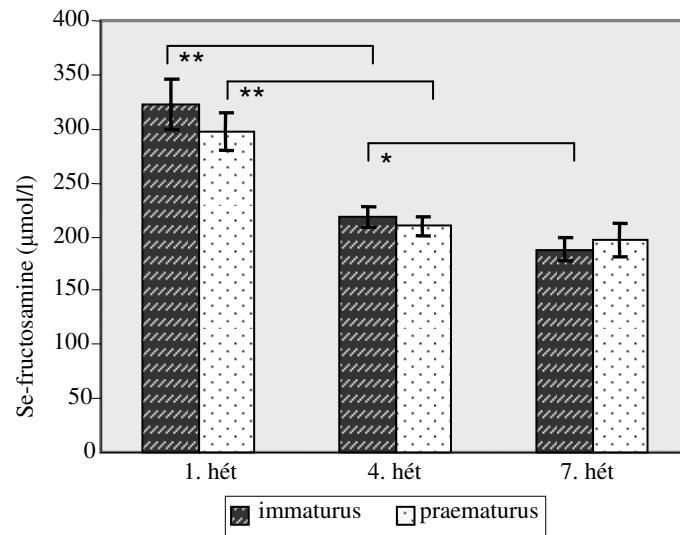
5. *ábra* Szérum protein és albumin szintek immaturus és praematurus koraszülöttekben, illetve érett újszülöttekben (átlag \pm SE) ; * : $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Összehasonlítva az immaturus, praematurus és maturus újszülöttek születést követő fructosamine szintjeit azt találtuk, hogy az a koraszülöttek mindkét csoportjában szignifikánsan magasabb volt, mint az érett újszülöttekben. Ugyanakkor nem volt jelentős különbség a glycaemiás marker tekintetében a koraszülöttek két vizsgált csoportja között (6. *ábra*).



6. *ábra* Serum-fructosamine szintek immaturus és praematurus koraszülöttekben, illetve érett újszülöttekben a 3.(\pm 3) életnapon (átlag \pm SE); **: $p < 0,001$.

Négy hetes életkorra mindkét koraszülött csoportban jelentős posztnatális esés mutatkozott a fructosamine szintekben, emellett immaturus koraszülöttekben további csökkenése is megfigyelhető volt a 7. hét végére (7. ábra).



7. ábra A szérum fructosamine szintek posztnatális változása koraszülöttekben (átlag \pm SE); *: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$.

A 4. héten mért fructosamine szintek tekintetében nem mutatkozott eltérés azon koraszülöttek között, akiknél a megelőző 3 hét során hyperglycaemiás epizódot észleltünk, illetve akik ezen időszak alatt normoglycaemiásak voltak ($217,0 \pm 9,8$ vs. $209,4 \pm 8,4$ μ M; NS, átlag \pm SE). Hasonlóan a 7. heti fructosamine szint nem különbözött a megelőző 3 hét során hyperglycaemiás epizóddal bíró koraszülöttekben és az e periódus alatt normoglycaemiás koraszülöttekben ($188,4 \pm 10,6$ vs. $198,1 \pm 10,7$ μ M; NS, átlag \pm SE).

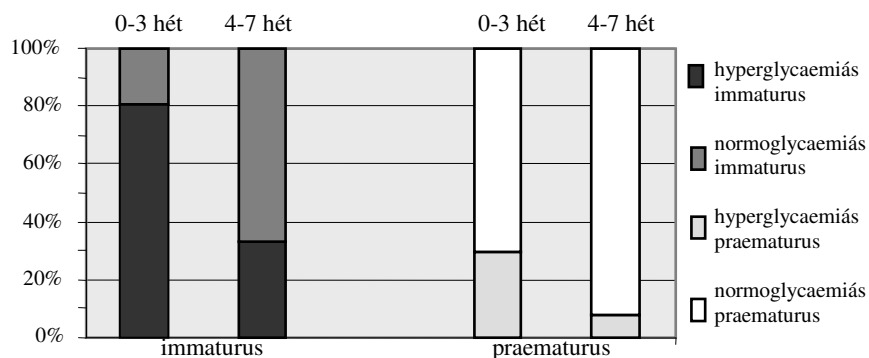
A koraszülöttek 1. heti fructosamine szintje a következő 3 hét hypoglycaemiával terhelt napjainak számával, míg a 4. heti érték az ápolási napok számával mutatott egyenes összefüggést.

Sem a 4. sem a 7. heti szint nem mutatott korrelációt a megelőző 3 hetes periódusok hyperglycaemiás epizódjainak számával, a CRIB score-al, a ROP, illetve az IVH előfordulásával, a gépi lélegeztetés és az oxygen-szupplementáció időtartamával (7. táblázat).

7. táblázat Klinikai változók összefüggése a szérumban fructosamine szintekkel koraszülöttekben (Pearson korreláció)

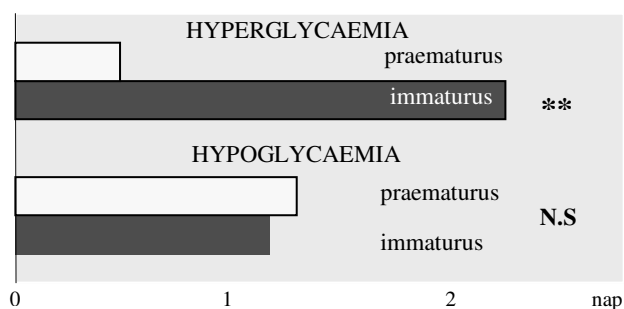
	fructosamine-1. hét	fructosamine-4. hét	fructosamine-7. hét
Hyperglycaemiás napok (1-3 hét)	0,108 (NS)	0,029 (NS)	-0,301 (NS)
Hyperglycaemiás napok (összes)	0,142 (NS)	0,086 (NS)	-0,189 (NS)
Hypoglycaemiás napok (1-3 hét)	0,498 (p<0,02)	0,322 (NS)	-0,149 (NS)
Hypoglycaemiás napok (összes)	0,497 (p<0,02)	0,290 (NS)	-0,104 (NS)
ROP stádium	0,111 (NS)	0,015 (NS)	-0,145 (NS)
IVH stádium	-0,019 (NS)	0,131 (NS)	0,091 (NS)
gépi lélegeztetés - napok	0,075 (NS)	-0,001 (NS)	-0,190 (NS)
O ₂ terápia-napok	0,069 (NS)	0,141 (NS)	0,163 (NS)
ápolási napok	0,344 (NS)	0,285 (p<0,05)	0,016 (NS)

A hyperglycaemia előfordulási gyakorisága a 2. mintavétel (24±3 nap) előtt 77% volt az immaturus, 33% a praematurus koraszülöttekben. A posztnatális kor előhaladtával a kórkép előfordulása csökkent; a 4. és 7. heti mintavétel közti időszakban 32% illetve 8,3 % volt a gyakoriság (8. ábra).



8. ábra A hyperglycaemia gyakoriságának alakulása immaturus és praematurus koraszülöttekben a vizsgálati periódus alatt

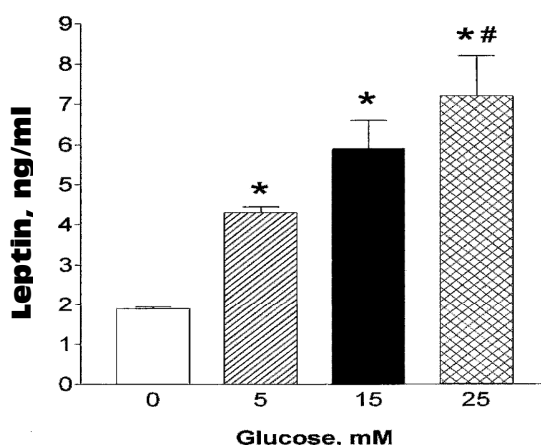
A hyperglycaemiás napok száma 2,3 (1-9), illetve 0,5 (1-4) nap volt az immaturus és a praematurus koraszülöttekben az első 3 hét során. A hypoglycaemiás napok száma nem mutatott eltérést a vizsgált koraszülött alcsoportokban (9. ábra).



9. ábra Hyper- illetve hypoglycaemiás epizódokkal terhelt napok száma az első 3 élethétben **: $p < 0,001$

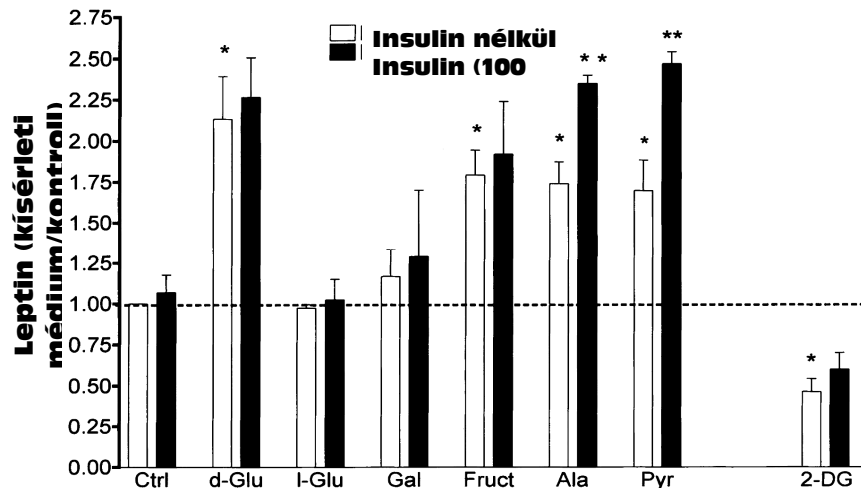
Összefüggést tudunk kimutatni a hyperglycaemia előfordulása és a ROP valamely, vagy súlyos stádiumainak (\geq III.) kialakulása ($\chi^2 = 4,41$, d.f.=1, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,03$, d.f.=1, $p < 0,01$), továbbá az IVH jelenléte ($\chi^2 = 4,46$, d.f.=1, $p < 0,05$) között. A hyperglycaemiás epizóddal terhelt napok száma a CRIB score-al, a gépi lélegeztetés, az oxygen-supplementatio és a kórházi ápolás időtartamával egyenes, a gesztációs korrrel és a születési súllyal fordított összefüggést mutatott, azonban logisztikus regressziós modellben csak a gesztációs korrrel való összefüggés maradt szignifikáns ($r = -0,495$; $p < 0,01$).

Ad II/1.4. Patkány mellékhere bázis területéről izolált zsírsejteket glucose-mentes, illetve növekvő glucose koncentrációjú médiummal inkubáltuk, majd négy órás inkubációs időt követően a médium leptin koncentrációját mértük. A glucose dózis-függő módon szignifikánsan emelte a felülúszó leptin koncentrációját (**10. ábra**). A 25 mmol/l glucose koncentráció ~3,5-szeres emelkedést eredményezett a leptin-elválasztásban.



10. ábra Izolált patkány zsírsejtek leptin-szekrécija glucose-mentes, illetve növekvő glucose-koncentrációjú médiumban (átlag \pm SE; *: $p < 0,01$: glucose-mentes médiumban inkubált sejtek leptin-elválasztásához hasonlítva; #: $p < 0,05$: 5 mmol/l glucose tartalmú médiumban inkubált sejtek leptin-elválasztásához hasonlítva)

Más szubsztrátok hatását vizsgálva azt észleltük, hogy a sejt kultúrákhoz adott fructose, alanin és pyruvat szintén jelentősen emelték a zsírsejtek leptin-elválasztását glucose-mentes közegben tartott sejtekhez viszonyítva ($1,80 \pm 0,15$; $p < 0,05$, $1,74 \pm 0,13$; $p < 0,05$ és $1,70 \pm 0,18$; $p < 0,05$). A nem metabolizálódó szubsztrátok (L-glucose, galactose) nem eredményeztek változást a leptin koncentrációkban. Emellett az intracelluláris energia depléciót okozó 2-DG alkalmazása esetén a zsírsejtek leptin-szekréciónja szignifikánsan csökkent (**11. ábra**).

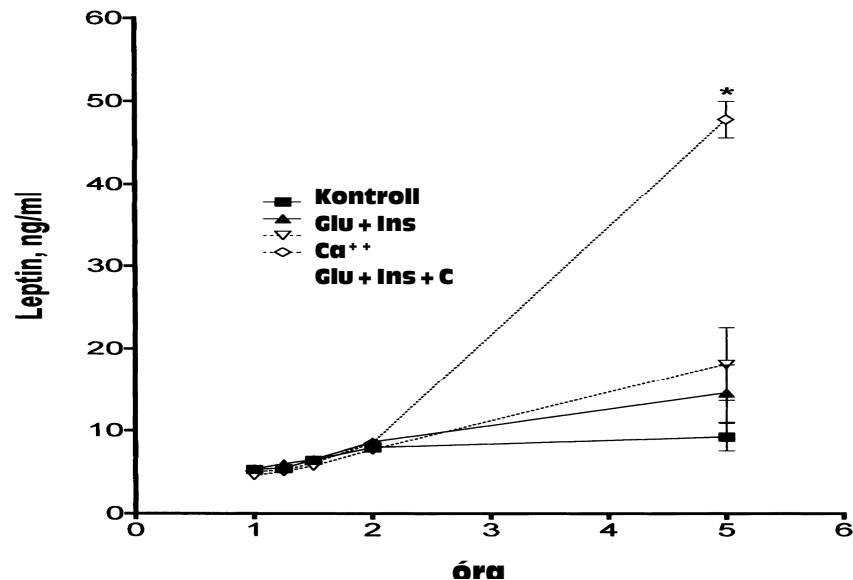


11. ábra Alap-médiumhoz adott különböző szubsztrátok hatása izolált zsírsejtek leptin szekréciónja (átlag \pm SE; * $p < 0,05$: L-glucose tartalmú médiumban inkubált sejtek leptin-elválasztásához viszonyítva; ** $p < 0,05$: insulin-mentes médiumban inkubált zsírsejtek leptin-elválasztásához viszonyítva az egyes szubsztrátok jelenlétében)

Az egyes sejt kultúrákhoz adott insulin (100 ng/ml) csak az alanin és a pyruvat tartalmú médiumok esetében eredményezett járulékos emelkedést a zsírsejtek leptin-elválasztásában (**11. ábra**). Bár e kísérletünk során a D-glucose tartalmú médiumban az insulin nem okozott járulékos emelkedést a sejtek leptin-szekréciónjában, több kísérletünk eredményének együttes elemzése alapján 25 mmol/l D-glucoset tartalmazó médiumban az insulin alkalmazása (100 ng/ml) további szignifikáns ($1,26 \pm 0,08$ -szoros; ($p < 0,01$) emelkedést eredményez a leptin-szekréciónban.

Vizsgáltuk, hogy a glucose+insulin indukálta leptin-elválasztás kalcium-függő folyamat-e. Kontrollként 1 mmol/l pyruvat tartalmú, kalcium-mentes közegben tartott zsírsejtek szolgáltak. Extracelluláris kalcium hiányában a glucose (25 mmol/l) + insulin (100 ng/ml) lassú, ~75%-os emelkedést okoz a leptin-elválasztásban. Ugyanakkor kalcium (1 mmol/l) és

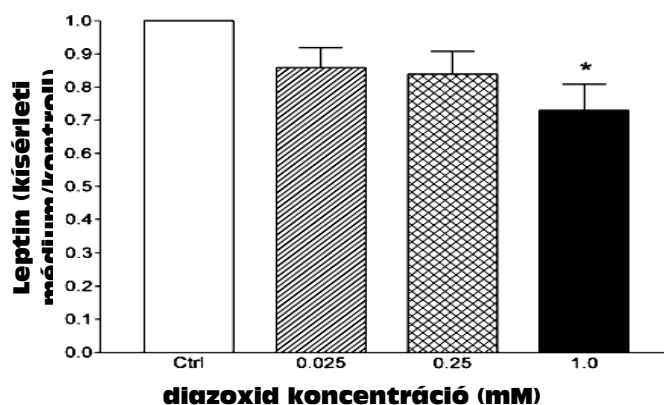
glucose+insulin együttes alkalmazása közel ötszörösére emelte a zsírsejtek leptin-elválasztását. A kalcium önmagában (glucose és insulin-mentes médiumban) kétszeres emelkedést eredményezett (12. ábra).



12. ábra. Izolált zsírsejtek leptin-szekrúciójának alakulása glucose+insulin tartalmú közegben, továbbá glucose-mentes médiumban extracelluláris kalcium hiányában vagy jelenlétében (átlag±SE; * $p < 0,001$ kontroll médium leptin-koncentrúciójához viszonyítva)

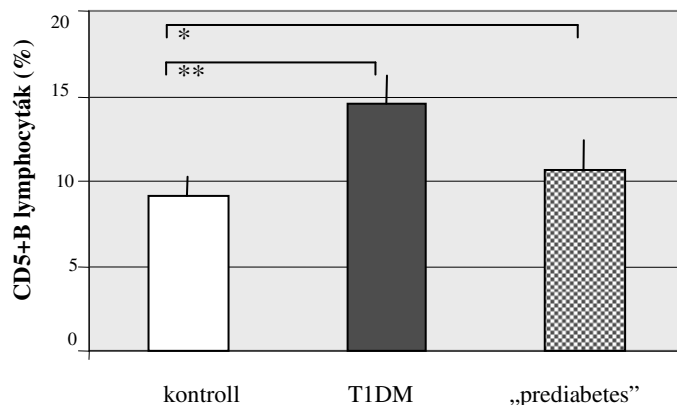
Intracelluláris kelátképzővel (BAPTA) történt előkezelés után glucose (25 mmol/l) + insulin (100 ng/ml) alkalmazása ~50%-os csökkenést okozott a leptin-elválasztásban a nem előkezelt sejtek leptin-szekrúciójához képest ($p < 0,001$). Ugyanakkor BAPTA-val történt előkezelés nem volt hatással a glucose+insulin alkalmazásától független leptin-elválasztásra.

Tanulmányoztuk a kalcium- és kálium-csatornák szerepét a glucose+insulin hatással összefüggő leptin-szekrúcióban. A kalciumcsatornák működését nem specifikusan gátló kadmium ($CdCl_2$) és nikkell ($NiCl_2$) szignifikánsan csökkentette a zsírsejtek glucose+insulin adással kapcsolatos leptin-szekrúcióját; 1 mmol/l kadmium, illetve 10 mmol/l nikkell alkalmazása mellett a leptin-szekrúcióban 50%-os csökkenés következett be. Specifikus kalcium-csatorna blokkolók –nimodipine, verapamil- nem eredményeztek változást a leptin-elválasztásban. Ugyanakkor az ATP-függő kálium-csatornákat stimuláló diazoxid jelentős csökkenést okozott a glucose+ insulin mellett észlelt leptin-szekrúcióban (13. ábra).



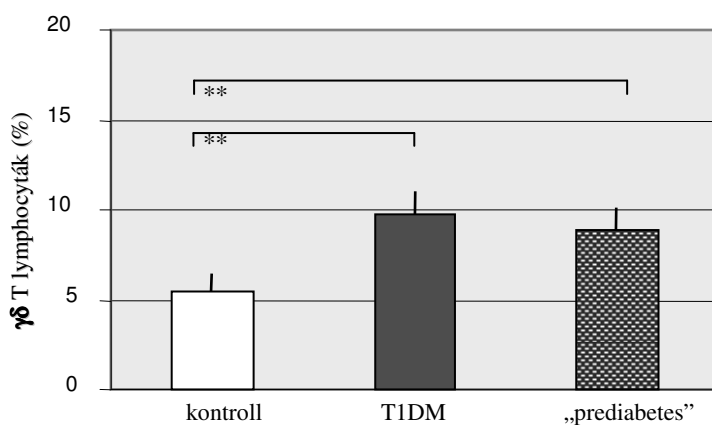
13. ábra Izolált zsírsejtek leptin-szekréciójának alakulása glucose+insulin tartalmú médiumban diazoxid különböző koncentrációinak alkalmazása mellett kontroll médiumban (25 mmol/l glucose+100 ng/ml insulin) inkubált sejtek leptin-elválasztásához viszonyítva (átlag±SE; * p<0,05)

Ad II/2.1.) Újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabeteses gyermekeknél az insulin-kezelés megkezdése előtt, T1DM betegek magas ICA titerű első fokú rokonainál („prediabetes” egyének), illetve egészséges kontroll személyeknél vizsgáltuk a perifériás vérben a CD5+ B és a $\gamma\delta$ T lymphocyták arányát. A CD5+ B lymphocyták aránya negatív korrelációt mutatott az életkorral mind újonnan diagnosztizált diabeteses betegekben és „prediabeteses” egyénekben (r: -0,30; p<0,01), mind kontroll személyekben (r:-0,65; p<0,001). A keringő $\gamma\delta$ T lymphocyták aránya hasonló negatív összefüggést mutatott az életkorral minden vizsgált csoportban (T1DM és „prediabetes”: r: -0,35; p<0,01 vs. kontroll: r: -0,72; p<0,001). Ugyanakkor a diabeteses és „prediabeteses” csoportban a CD5+ B és a $\gamma\delta$ T lymphocyták aránya kisebb ütemben csökkent a növekvő életkorral, mint a kontroll személyekben. A diabeteses és „prediabeteses” csoport között nem mutatkozott szignifikáns eltérés a keringő CD5+ B lymphocyták arányában. Ugyanakkor arányuk szignifikánsan magasabb volt mind újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabeteses gyermeknél, mind T1DM betegek magas ICA titerrel bíró első fokú rokonainál a kontroll csoporthoz viszonyítva (**14. ábra**).



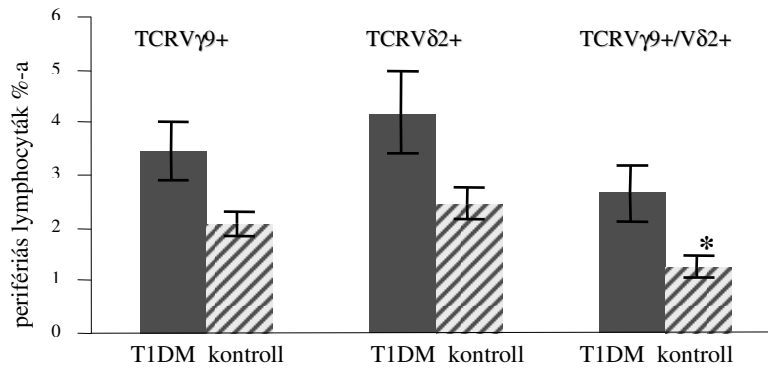
14. ábra CD5+ B lymphocyták aránya újonnan diagnosztizált T1DM gyermekekben, „prediabeteses” és kontroll személyekben (átlag±SE; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$)

A $\gamma\delta$ T lymphocyták aránya a CD5+ B lymphocytákéhoz hasonló eltérést mutatott a diabeteses és „prediabetes” egyénekben, emellett nem mutatkozott különbség a két csoport között (**15. ábra**).



15. ábra Keringő $\gamma\delta$ T lymphocyták aránya újonnan diagnosztizált T1DM gyermekekben, „prediabeteses” és kontroll személyekben (átlag±SE; **: $p < 0,001$)

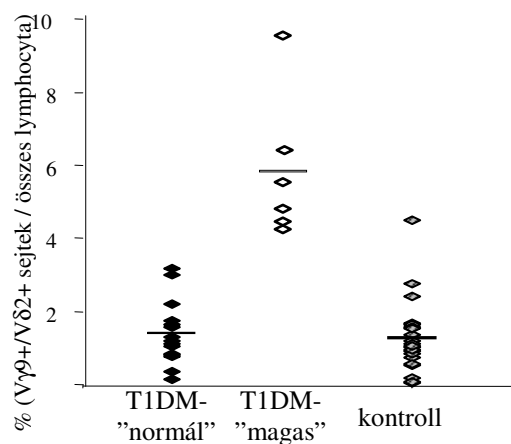
Ad II/2.2.) Flow-cytometriás módszerrel elemezve a keringő $\gamma\delta$ lymphocyták egyes eltérő TCR-láncokat használó alcsoportjait T1DM betegekben kizárólag a TCR V γ 9+/V δ 2+ (kettős pozitív) lymphocyták aránya volt szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz viszonyítva. A TCR/V δ 1+ sejtek tekintetében nem mutatkozott eltérés (1,26±0,19 vs. 1,16±0,13 %; NS, átlag±SE; nincs ábrázolva), emellett a TCR/V γ 9+ és TCR/V δ 2+ (szimpla pozitív) sejtek arányának növekedését sem találtuk szignifikánsnak (**16. ábra**).



16. ábra Perifériás lymphocyták T sejt receptor (TCR) lánchasználata T1DM betegekben és kontroll személyekben (átlag±SE; *: $p < 0,05$)

Ugyanakkor betegeinkben szoros lineáris korrelációt észleltünk TCR/Vγ9+/Vδ2+ lymphocyták aránya és a TCR/Vγ9+ ($r: 0,971$; $p < 0,001$), illetve a TCR/Vδ2+ sejtek aránya között ($r: 0,975$; $p < 0,001$). A Vγ9+ TCR láncok 77%-ban a Vδ2+, míg a Vδ2+ láncok 64%-ban Vγ9+ láncokkal kombinálódtak.

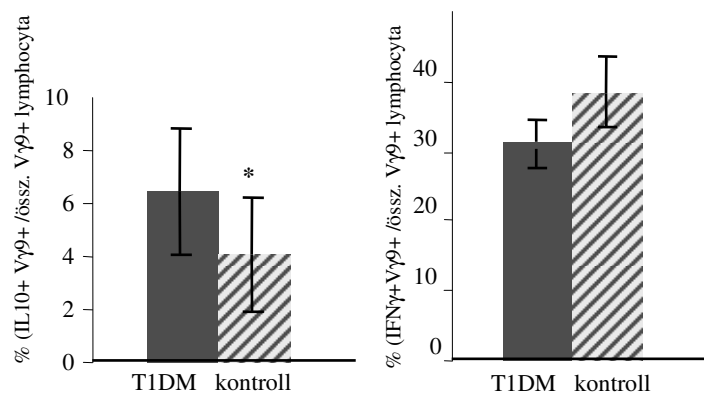
A TCR/Vγ9+/Vδ2+ lymphocyták százalékos aránya alapján két csoport volt elkülöníthető a diabeteseseken belül: A betegek kisebb alcsoportjánál a perifériás vérben a TCR/Vγ9+/Vδ2+ lymphocyták aránya magasabb volt, mint a kontroll személyekben észlelt értékek felső 95%-os konfidencia határa (T1DM-„magas” alcsoport), míg a betegek többségében a TCR/Vγ9+/Vδ2+ arány nem növekedett jelentősen a kontroll csoporthoz viszonyítva (T1DM-„normál” alcsoport) (**17. ábra**).



17. ábra T1DM betegek „normál” illetve „magas” TCR Vγ9+/Vδ2+ lymphocytá aránnyal. (A betegek osztályozása a kontroll csoportban észlelt arányok 95% CI-a alapján történt)

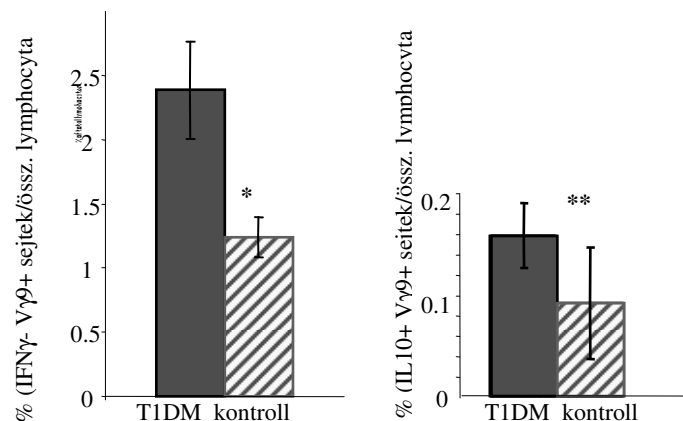
A keringő T (CD3+) lymphocyták aránya nem különbözött a diabeteses és a kontroll csoportban ($70,44 \pm 1,76$ vs. $71,77 \pm 1,53$; NS; [átlag \pm SE]. Emellett nem észleltünk eltérést az IFN γ + és az IL10+ sejtek arányában a teljes T sejt populáción belül ($17,87 \pm 2,25$ vs. $16,50 \pm 1,65$; NS, és $2,37 \pm 0,42$ vs. $1,57 \pm 0,30$; NS, [átlag \pm SE].

Ugyanakkor a $\gamma\delta$ lymphocyták egyes eltérő TCR-láncokat használó alcsoportjainak citokin-termelése változást mutatott a T1DM kapcsán. Kontroll személyekkel összehasonlítva a TCR/V $\gamma 9$ + lymphocytá csoporton belül szignifikánsan növekedés mutatkozott az IL10 termelő sejtek arányában az IFN γ + sejtek csökkenő aránya mellett (**18. ábra**).



18. ábra IL10+ V $\gamma 9$ + és IFN γ + V $\gamma 9$ + lymphocyták aránya T1DM betegekben és kontroll személyekben (átlag \pm SE; *: $p < 0,05$)

Az IL10+ és IL10-, illetve IFN γ + és IFN γ - $\gamma\delta$ sejtek arányát a teljes lymphocytá populáción belül vizsgálva az IL10+/TCRV $\gamma 9$ + és az IFN γ -/TCRV $\gamma 9$ + lymphocyták aránya mutatott emelkedést a diabetes kapcsán (**19. ábra**).



19. ábra IFN γ - V $\gamma 9$ + és IL10+ V $\gamma 9$ + lymphocyták aránya T1DM betegekben és kontroll személyekben (átlag \pm SE; *: $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

A T1DM betegek csoportján belül több eltérést észleltünk a CD3+ T lymphocyták és a $\gamma\delta$ T lymphocytá alcsoportok citokin-termelése tekintetében. A diabeteses betegekben a TCR/V γ 9+/V δ 2+ lymphocyták magas aránya együtt járt a T lymphocyták nagyobb hányadának IFN γ termelésével; emellett e betegekben (T1DM-„magas” alcsoport) az IL10 és IFN γ termelő TCR/V γ 9+ lymphocyták százalékos aránya nem mutatott jelentős eltérést a kontrollokhoz viszonyítva. Ugyanakkor a T1DM betegek másik alcsoportjában (T1DM-„normál” alcsoport) a T lymphocyták IFN γ termelése nem tért el a kontroll csoportban észleltektől, azonban a TCR/V γ 9+ lymphocyták nagyobb arányban termeltek IL10-t és valamelyest csökkent az IFN γ termelő sejtek aránya is. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a $\gamma\delta$ lymphocytá alcsoportok változása és a diabeteses betegek klinikai paraméterei – diabetes időtartama, HgbA1c, napi insulin igény- között, bár a T1DM betegek „magas” TCRV γ 9+ aránnyal bíró alcsoportjában a napi átlagos insulin-igény valamelyest alacsonyabb volt (8. táblázat).

8. táblázat CD3+ és V γ 9+ lymphocyták citokintermelése a T1DM betegek „normál”, illetve „magas” V γ 9+/V δ 2+ lymphocytá aránnyal bíró csoportjában és kontroll személyekben.

A betegek csoportjában feltüntettük a napi insulin igényt. (átlag \pm SE)

	1. T1DM-magas $\gamma\delta$ 2%	2. T1DM-normál $\gamma\delta$ 2%	3. kontroll	P 1 vs. 2	P 1 vs. 3	P 2 vs. 3
	(n=6)	(n=16)	(n=24)			
IFNγ+CD3+ CD3+ly %-a	27,30 \pm 4,11	13,43 \pm 1,81	16,50 \pm 1,65	< 0,05	< 0,05	ns
IL10+Vγ9+ V γ 9+ly %-a	4,50 \pm 1,07	7,32 \pm 3,38	4,09 \pm 2,18	ns	ns	< 0,05
IFNγ+Vγ9+ V γ 9+ly %-a	35,80 \pm 4,93	29,26 \pm 4,11	38,35 \pm 5,05	ns	ns	ns 0,06
napi insulin (U/tskg/nap)	0,87 \pm 0,08	1,02 \pm 0,04	-	ns 0,06	-	-

V. Megbeszélés

Ad II/1. A cukorháztartás perinatális vonatkozásai és koraszülöttekben előforduló hyperglycaemia vizsgálata

A koraszülöttek életkilátásainak javulása és az életképesség határának alacsonyabb terhességi kor felé tolódása révén az újszülött intenzív osztályokon napjainkban nagyobb gyakorisággal fordul elő hyperglycaemia. A 70-es évekig megjelent neonatológiai kézikönyvek az újszülöttkori hyperglycaemiát jobbra egy ritka kórkép – a tranziens neonatális diabetes-kapcsán érintették. *Dweck és mtsai* 1974-ben megjelent tanulmánya (29) óta több közlemény támasztja alá, hogy a perinatális időszakban az éretlen újszülöttek jelentős hányadában fordul elő vércukorszint emelkedés. Ugyanakkor a koraszülöttek hyperglycaemiájának gyakorisága tekintetében eltérések észlelhetők a szakirodalomban. Ez részben azzal függ össze, hogy sem a vércukorszint meghatározások módszerével, sem a hyperglycaemia határértékével kapcsolatosan nincs egységes állásfoglalás. Emellett saját megfigyelésünk alapján a napi vércukor-meghatározások száma is jelentősen befolyásolja az előfordulási gyakoriságot. Egy korábbi vizsgálati periódus során VLBW koraszülöttjeink 17,5%-ban detektáltunk magas vércukorszintet az első élethéten, míg változatlan definíció mellett egy, a közelmúltban végzett tanulmányunkban ennél jóval magasabb, 50% volt a hyperglycaemia előfordulása hasonló beteganyagban [**3, 7, 9**]. A második vizsgálati periódusban észlelt magasabb gyakoriság hátterében egyik alapvető okként a napi vércukor-meghatározások számának növekedését találtuk, mely javította a tünetmentes hyperglycaemia észlelési rátáját. Egy közelmúltban megjelent tanulmány arról számolt be, hogy az első élethét során folyamatos transzkután vércukor monitorizálással a VLBW koraszülöttek 57,9%-ban detektálható magas vércukorszint, melynek átlagos időtartama $20,33 \pm 30,13$ óra (151). Ennek megfelelően azon saját vizsgálataink, mely során az első heti vércukor-meghatározások száma magasabb volt (5(3-9)/nap), jól tükrözik a hyperglycaemia valós előfordulási gyakoriságát. Ugyanakkor jelentősen aládiagnosztizáljuk a koraszülöttek hyperglycaemiáját azon klinikai gyakorlatot követve, mely szerint ELBW koraszülötteknél az első élethéten, vagy parenterális táplálás alatt napi 3 vércukorszint meghatározás történik.

A hyperglycaemia vizsgálata során sarkalatos pont azon vércukor érték, mely alapján a koraszülöttekben a hyperglycaemia definiálható. Koraszülöttekben a metabolikus adaptáció zavarainak vizsgálata során fontos ismernünk az adott terhességi kornak megfelelő foetus

vércukorszintjeit és cukorháztartásának jellegzetességeit. *In utero* a magzat vércukorszintje szoros equilibriumban van az anyáéval. Érett újszülöttekben a szülés során a véna umbilicalisban mért vércukorszint az anyai érték 80-90%-a (3, 152). Egy korábbi vizsgálat a terhesség előhaladtával csökkenő foetális vércukorszintekről számolt be (153). Ezzel összhangban állnak azon saját vizsgálati eredményeink, melyek negatív korrelációt mutattak a születést követően észlelt fructosamine szintek és a gesztációs kor között [7, 9]. A szérumban mért fructosamine - amely a vérmintavételt megelőző 2-3 hét vércukorértékeiről nyújt információt - diabetes mellitusban a cukorháztartás monitorizálásának fontos markere, emellett alkalmas a gesztációs diabetes nyomon követésére és a vele kapcsolatos foetális makroszómia kialakulásának megítélésére (147, 154). A glycaemiás markerek újszülöttekben és koraszülöttekben történő vizsgálatával kapcsolatosan igen kevés korábbi adat áll rendelkezésre (155). Figyelembe véve azt, hogy a fructosamine a mintavételt megelőző hetek cukorháztartásáról nyújt retrospektív módon információt, szintje közvetlenül születést követően a késői *in utero* viszonyokat tükrözi, míg 3 hetes korban a cukorháztartás korai posztnatális alakulását tükrözi. A koraszülöttekben észlelt jelentős hypoproteinaemia és hypoalbuminaemia a mért szintek korrekcióját igényli a vizsgálatok során. Közvetlenül születést követően immaturus és praematurus koraszülöttekben magasabb fructosamine szinteket észleltünk, mint érett újszülöttekben, mely alacsonyabb gesztációs kor mellett relatíve magasabb vércukorszintekre utal a születést megelőző 2-3 hétben. [7, 9]. Eredményeink a fent említett tanulmány (153) mellett azon közleménnyel is összhangban vannak, mely a terhesség során növekvő gesztációs korról csökkenő anyai fructosamine szintekről számol be (156). A születést követő 7 hét során a koraszülöttek fructosamine szintjeiben szignifikáns csökkenés mutatkozott, mely a posztnatális kor előhaladtával csökkenő vércukorszinteket jelez [7, 9].

Jelenleg a legtöbb tanulmány plazmában a 8,3 mmol/l (150 mg/dl) - 8,5 mmol/l, teljes vérben a 6,9 mmol/l feletti vércukorszintet tekinti a neonatális hyperglycaemia definíciójának gesztációs kortól függetlenül. Saját vizsgálataink során a 8,3-8,5 mmol/l vércukorértéket tekintettük a hyperglycaemia határának annak ismeretében, hogy-e definíció nem veszi figyelembe sem a cukorháztartás éretlenséggel járó jellegzetességeit, sem a magas vércukorszint speciális hatásait. Mindazonáltal nem egyértelmű, hogy a magas vércukorszint definíciójának újraértékelése milyen szempontok szerint is történjen. Irányadóak lehetnek az adott terhességi kornak megfelelő foetusban *in utero* észlelt vércukorértékek, habár a méhen belüli körülmények közvetlenül nem adaptálhatók a posztnatális viszonyokra. Ugyancsak definiálható a magas vércukorszint statisztikai alapon, az adott gesztációs és posztnatális korú

koraszülöttekben észlelt vércukorszintek felső 95%-os konfidencia intervalluma alapján, azonban az éretlenséggel járó, cukorháztartásra is hatást gyakoroló patológiák halmozódása erősen befolyásolhatja a statisztikai alapú definiálást. Emellett egyik meghatározás alapján sem válaszolható meg az a kérdés, hogy adott terhességi korú koraszülöttnél (*ex utero*) melyek a fejlődés szempontjából optimális, komplikációk elkerülése szempontjából biztonságos vércukor határértékek.

Saját 2000-2001-es beteganyagunk retrospektív vizsgálata során a hyperglycaemia fenti definícióját használva a VLBW koraszülöttjeink 17,5%-ban, az ELBW koraszülöttek 29,3%-ban észleltünk átmenetileg vércukorszint emelkedést [3]. Ugyanakkor azonos vércukor határérték, de szorosabb vércukor kontroll mellett egy 2006-ban végzett prospektív tanulmányunk során a VLBW koraszülöttek 50%-ánál detektáltunk hyperglycaemiás epizódot [7, 9], mely valószínűsíthetően jobban tükrözi a kórkép gyakoriságát. Negatív összefüggést figyeltünk meg az előfordulási gyakoriság és a születési súly, illetve a terhességi kor között. Az 1000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekben 4,1-szer gyakrabban fordult elő hyperglycaemia, mint az 1000-1499 gramm közti súlykategóriában [3]. Egy korábbi tanulmány ELBW koraszülöttek első hónapban mért vércukorértékeit 100 grammos súlykategóriánkénti felosztásban elemezve a plazma glucose koncentráció szignifikáns csökkenését mutatta ki emelkedő súlykategóriák szerint, továbbá az éretlenség mellett a parenterális glucose-bevitel taláta a hyperglycaemia szignifikáns kóroki tényezőjének (5). A koraszülöttek túlnyomó többsége az igen limitált endogén glucose készletek és az enterális táplálás felépítésének elhúzódása miatt a hypoglycaemia megelőzésére glucose infúziót igényel az első élethét(ek) során. A parenterális glucose-bevitel mellett azonban gyakran alakul ki hyperglycaemia e betegcsoportban. A 2000-2001-ben született, retrospektív úton vizsgált ELBW koraszülöttjeinknél az első két élethéten jelentkező hyperglycaemiás epizódok 92%-ban parenterális glucose-bevitel mellett jelentkeztek. Ugyanakkor, a parenterális glucose-bevitel ütemében nem találtunk jelentős eltérést a hyperglycaemiás és a normoglycaemiás 1000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek között. A glucose infúzió mellett jelentkező hyperglycaemia kialakulásában az éretlenséggel összefüggő beszűkült adaptációs képesség meghatározó tényező. Koraszülöttekben a cukorháztartás szabályozása számos ponton eltér, melynek következtében éretlen újszülöttekben akár bazális -4-6 mg/kg/perc- glucose-bevitel mellett is vércukorszint emelkedés jelentkezhet (1, 5, 16, 33, 34). A hyperglycaemia megjelenésének idejét vizsgálva ELBW koraszülöttekben a magas vércukorszintek főleg az első két élethétben voltak megfigyelhetők. A posztnatális kor előhaladtával a cukorháztartás labilitása mérséklődött, azonban azon 1000 gramm alatti

születési súlyú koraszülöttekben, akiknél az ápolási idő alatt bármikor hyperglycaemiát észleltünk 30%-ban 4 hetes kort követően (is) detektálható volt átmeneti vércukorszint emelkedés [3]. Ugyanakkor a hyperglycaemiás epizódokkal terhelt napok száma még immaturus koraszülöttekben sem volt magas. Valószínűsíthetően ezzel függ össze, hogy nem észleltünk összefüggést a 3 hetes korban vizsgált fructosamine szintek és a hyperglycaemiás napok száma között [7, 9]. Két hetes kort követően a hyperglycaemiás esetek növekvő hányadában találtunk BPD miatt indított szteroidkezelést, mely szignifikáns összefüggést mutatott a hyperglycaemia előfordulásával [3]. A szteroid készítmények alkalmazása koraszülöttekben jelentősen visszaszorult az utóbbi években, ugyanakkor számos mellékhatása között nem hagyható figyelmen kívül a szer cukorháztartásra kifejtett kedvezőtlen hatása sem. Koraszülöttjeinkben a xantin-készítmények alkalmazása nem mutatott összefüggést a magas vércukorértékek kialakulásával.

A hyperglycaemiás ELBW koraszülöttjeinknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő bakteriális szepszis a normoglycaemiás betegekkel összehasonlítva [3]. *Kao és mtsai* közelmúltban megjelent tanulmányukban hasonló összefüggésről számoltak be a hyperglycaemia és a bakteriális szepszis között (25). Ugyanakkor e vizsgálatok retrospektív jellegükből kifolyólag nem válaszolják meg azt a kérdést, hogy a hyperglycaemia kóroki szerepet játszik-e a súlyos fertőzés kialakulásában, vagy a szepszissel járó súlyos állapot következménye a hyperglycaemia megjelenése.

Több tanulmány számol be arról, hogy intenzív osztályokon ápolat, súlyos állapotú felnőttekben és gyermekekben a hyperglycaemia előfordulása kedvezőtlenül befolyásolja az alapbetegség kimenetelét (56, 57). Szoros vércukor kontroll révén kritikus állapotú felnőtt betegekben a mortalitási ráta csökkenthető (58), mely alapján arra következtethetünk, hogy a hyperglycaemia és a magas halálozási arány közti kapcsolat oki jellegű. Egy retrospektív tanulmány igen alacsony súlyú koraszülöttek adatait az első élethéten elemezve, a hyperglycaemia meghatározására a 150 mg/dl-es vércukor határértéket használva, pozitív összefüggést mutatott ki az emelkedő medián vércukorértékek, továbbá a hyperglycaemiás epizódok ismétlődése és a magasabb halálozási arány között (20). Egy másik ELBW koraszülöttek körében végzett retrospektív tanulmány a napi legmagasabb vércukorszintek heti átlagának és a korai kedvezőtlen kimenetelnek az összefüggését vizsgálva azt találta, hogy a 150 mg/dl-nél magasabb átlagos vércukorértékek a magas CRIB pontszámmal és magas oxigén-igénnyel interakcióban, de tőlük függetlenül növelik a korai mortalitást és/vagy súlyos IVH kialakulását (22). Saját ELBW beteganyagunkban nem találtunk összefüggést a hyperglycaemia előfordulása és halálozási ráta között, ugyanakkor mind

retrospektív, mind prospektív tanulmányunk során pozitív kapcsolat volt kimutatható a magas vércukorszintek jelenléte és az IVH kialakulása között [3, 7, 9]. A fenti tanulmányok azonban, beleértve a saját vizsgálatainkat is, nem adnak választ arra a kérdésre, hogy milyen jellegű kapcsolat van a magas vércukorszint és az agyvérzés jelenléte között. A hyperglycaemia növeli a szérum ozmolaritását -1 mmol/l vércukorszint emelkedés a szérum osmolaritást ~1 mOsm/l-al növeli-, mely révén egyrészt ozmotikus diurézist, dehidrációt, súlystagnálást eredményezhet, másrészt a vizek elmozdulása következtében cerebrális vérzés kialakulásához vezethet. A fenti összefüggésekre számos neonatológiai tankönyv és neonatális hyperglycaemia tárgykörében megjelent közlemény utal, azonban mindezek reális jelentősége nem bizonyított (18, 21, 24, 157). A koraszülöttek veseműködésének jellegzetességeit figyelembe véve 12 mmol/l vércukorérték alatt nem alakul ki ozmotikus diurézist előidéző glycosuria (24, 54). Egy korábbi vizsgálat során 50 praematurus koraszülöttet vizsgálva 5 esetben észleltek 2%-os, vagy nagyobb glucosuriát, azonban e betegek egyikében sem volt igazolható ozmotikus diurézis (24). Saját ELBW betegeinkben nem alakult ki dehidráció, a hyperglycaemiás és a normoglycaemiás koraszülöttek között sem a maximális százalékos súlyvesztés, sem a születési súly visszanyeréséig szükséges időtartam tekintetében nem volt különbség [3]. Továbbmenve, a hyperosmolaritás központi idegrendszerre kifejtett hatásával kapcsolatos következtetések nagyrészt *Finberg* vizsgálati eredményein nyugszanak, melyek a hypernatraemiával kapcsolatos hyperosmolaritás központi idegrendszeri hatásaira hívják fel a figyelmet (55). Ezen adatok további vizsgálatok nélkül nem adaptálhatók a hyperglycaemiára, tekintettel arra, hogy a sejtmembrán a nátriummal ellentétben glucose számára viszonylag könnyen átjárható (24). Emellett nem hagyható figyelmen kívül, az a lehetőség sem, hogy az IVH nemcsak következménye, de oka is lehet a hyperglycaemiának. Újszülötkorban a központi idegrendszer teszi ki a teljes glucose-felhasználás csaknem 90%-át, így nagy cerebrális vérzés a cukor-felhasználás csökkenése révén hyperglycaemiát eredményezhet (22). Tény, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat, mely alátámasztaná a hyperglycaemia kóros szerepét az IVH kialakulásában. Az eddigi tanulmányok retrospektív jellegüknél fogva nem alkalmasak a változók közti ok-okozati viszony vizsgálatára, így további kontrollált prospektív tanulmányok szükségesek az összefüggés tisztázására.

Garg és mtsai egy 2003-ban megjelent tanulmányban 16 súlyos retinopathiás koraszülött vércukorértékeinek elemzését követően vetették fel, hogy a hyperglycaemia szerepet játszhat az ELBW koraszülöttek súlyos retinopathiájának kialakulásában (59). A ROP igen jelentős, életminőséget meghatározó morbiditási tényező koraszülöttekben. Az oxigén, mint fontos

kóroki tényező azonosítása, és használatának racionalizálása a kórkép gyakoriságának átmeneti csökkenését eredményezte, ugyanakkor az igen éretlen koraszülöttek túlélési esélyeinek javulása az incidencia ismételt emelkedéséhez vezetett az utóbbi időben (158, 159). A hyperglycaemia esetleges etiológiai szerepének bizonyítása ugyanakkor új lehetőséget kínál arra, hogy szorosabb glycaemiás kontroll révén a ROP incidenciáját csökkentjük. Egy retrospektív, nagyobb beteganyagon végzett tanulmányunk során 1500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekben összefüggést tudtunk kimutatni a ROP bármely stádiumának jelenléte és a hyperglycaemia, továbbá, a gesztációs kor, születési súly, 1 és 5 perces Apgar és CRIB pontszámok között. Többváltozós analízissel a fenti tényezők közül az alacsony gesztációs kor és a hyperglycaemia jelenléte bizonyultak független kockázati tényezőknek a ROP valamely stádiumának kialakulására [4, 5, 6]. A VLBW beteganyagban külön elemezve az 1001-1499 gramm közötti, illetve az 1000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek adatait az alacsony gesztációs kor mellett az ELBW koraszülöttekben a CRIB-score, míg az 1001-1499 gramm közötti súlykategóriában a hyperglycaemia bizonyultak független rizikófaktoroknak a ROP valamely stádiumának kialakulására [4, 5, 6]. Saját eredményeinkhez hasonlóan *Allegaert és mtsai* súlykategóriánként eltérést észleltek a ROP rizikófaktoraik tekintetében: a 850 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekben a gesztációs kort, a 851-1350 gramm születési súlykategóriában a gesztációs kor mellett a CRIB score-t találták független kockázati tényezőnek a kórkép kialakulására (61). A vizsgálatok során használt eltérő súlykategóriák és saját tanulmányunkban a hyperglycaemia újszerű vizsgálata természetesen az eredmények némi eltéréséhez vezet, azonban saját megfigyeléseink is alátámasztják a retinopathia patogenezisével kapcsolatosan *Allegaert* megfigyelése által támogatott bimodális modellt. A hyperglycaemia és a ROP összefüggésének tanulmányozása során párhuzamként kínálkozik egy másik vazoproliferatív kórkép, a diabeteses retinopathia, melynek kialakulásában a hyperglycaemia kulcsszerepet játszik. Diabetesben a magas vércukorszint növekedést okoz a retineális véráramlásban, és endotel-proliferációt, illetve angiogenezist befolyásoló szolubilis faktorokon -vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1)- keresztül proliferatív retinopathia kialakulását eredményezi (160-162). Napjainkban egyre több adat támasztja alá, hogy e humorális faktoroknak a ROP kialakulásában is komoly szerepe van. Az IGF-1 alacsony szintje koraszülöttekben növeli a ROP rizikóját, emellett gén polimorfizmus vizsgálatok alapján bizonyos VEGF gének jelenléte szintén fokozza a kockázatot. A koraszülött retinopathia kialakulásában az oxigén szerepe nagyrészt a VEGF szintézisének befolyásolásán keresztül érvényesül (163-165). Ugyanakkor a VEGF diabeteshez hasonlóan koraszülöttekben is

kapcsolódási pont lehet a hyperglycaemia és a retinopathia között, azonban e hipotézis további vizsgálatokat igényel. Újabb adatok alapján a koraszülöttek egy másik mikrovaszkuláris komplikációjának, a nekrotizáló enterokolitisznek a kialakulása ROP-hoz hasonlóan mind bizonyos VEGF gén polimorfizmusokkal (166), mind a tartós súlyos hyperglycaemia jelenlétével összefüggést mutat (25). Saját beteganyagunkban nem vizsgáltuk a NEC hyperglycaemiával való összefüggését a kórkép alacsony előfordulási gyakorisága miatt. Ugyanakkor a fenti eredmények alapján további vizsgálatok szükségesek a hyperglycaemia és a ROP, illetve a hyperglycaemia és a NEC közti összefüggés hátterének tisztázására.

A koraszülöttek hyperglycaemiájának valószínűsíthetőleg számos olyan vonzata is van, mellyel kapcsolatban ma még kevés információval rendelkezünk. A magas vércukorszint és az esetleges insulin kezelés e korai életszakaszban befolyással lehet azon endokrin folyamatokra, melyek hatása felnőtt korban meghatározó. Ismert, hogy az alacsony születési súlyú újszülötteknél a későbbi életkorban gyakran alakul ki obesitas és 2-es típusú diabetes mellitus (72, 73). A leptin fontos szerepet játszik a zsírszövet mennyiségének és a testösszetételnek a szabályozásában, hatást gyakorol a metabolikus rátára (68-70). *In vitro* vizsgálataink eredménye alapján a leptin-szekréciónak a glucose fontos szerepet játszik. Izolált patkány zsírsejteken kimutattuk, hogy a glucose-koncentráció növelése és az insulin adása szignifikánsan emeli a leptin-szekréciónak. Megfigyeléseink alapján a glucose és insulin stimulációt követő leptin-elimináció valószínűsíthetően az ATP függő kálium csatornák záródásával, majd a megnyíló feszültségfüggő kalcium-csatornákon keresztül a kalcium sejtbe áramlásával, és az intracelluláris kalcium koncentráció növekedésével függ össze [2]. *In vivo* parenterális glucose-bevitel a leptin-eliminációt emelkedését eredményezi (167). További vizsgálatokat igényel azon kérdés megválaszolása, hogy a koraszülöttséggel járó labilis cukorháztartásnak, tartós parenterális táplálásnak és az esetleges insulin-kezelésnek van-e hatása a leptin-eliminációra, továbbá, hogy az utóbbinak van-e szerepe a koraszülöttek testösszetételének alakulásában.

Ad II/2. Keringő $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták vizsgálata gyermekkori T1DM-ban

A hyperglycaemiával gyermekkorban elsősorban a cukorháztartás tartós zavarával járó kórkép, az 1-es típusú diabetes mellitus kapcsán találkozunk. A Langerhans-szigetek irreverzibilis károsodását eredményező folyamat kibontakozásában a B-sejtekkel reagáló autoreaktív T lymphocyták klónok szerepe meghatározó. Mindazonáltal jelen tudásunk alapján

nem az autoreaktív lymphocyták jelenléte, hanem azok elégtelen szabályozása játszik kulcsszerepet az autoimmun kórképek kialakulásában. Ismert, hogy diabetesben az immunreguláció komplex zavara észlelhető -magában foglalva a regulatorikus T sejtek elégtelen működését és a T sejtek citokin-termelésének Th1 irányú eltolódását-, melyek meghatározóak a Langerhans-szigetek gyulladással beszőrdésének kifejlődésében (104-106, 113-114). A diabattessel kapcsolatos vizsgálatok jelentős része az immunválasz antigén-specifikus elemeire korlátozódik. Ugyanakkor napjainkban egyre több adat támasztja alá, hogy a veleszületett és szerzett immunitás közt mintegy híd képező nem konvencionális-lymphocytáknak – a CD5+ B, a $\gamma\delta$ T és az NK T lymphocytáknak- fontos szerepük van az immunválasz szabályozásában, a saját struktúrákkal szembeni immuntolerancia fenntartásában, illetve az autoimmun kórképek kialakulásában (128-130). A Hsp 65 -mely diabetesben egyike a számos feltételezett autoantigénnek- a $\gamma\delta$ T lymphocyták természetes ligandja, és potenciális kapcsolódási pont lehet a $\gamma\delta$ lymphocyták számára a diabetes patogeneziséhez (129, 146).

Saját vizsgálataink során újonnan diagnosztizált T1DM gyermekeknél emelkedést észleltünk a keringő CD5+ B és $\gamma\delta$ T lymphocyták arányában közvetlenül a diagnózist követően [1]. A $\gamma\delta$ T lymphocytá alcsoportok kvantitatív eltérése a diagnózist követően hetekkel is észlelhető volt [10]. A vizsgált lymphocytá populációk arányában észlelt változás nem függött össze az insulin-kezeléssel. Emellett a T1DM betegek magas ICA titerű, a diabetes kifejlődésére magas kockázattal bíró első fokú rokonainál is a diabeteses gyerekekhez hasonló eltérést észleltünk mind a CD5+ B, mind a $\gamma\delta$ T lymphocyták arányában [1]. A fentiek együttesen arra utalnak, hogy a sejtek arányában észlelt változások a diabattest kíséző autoimmun folyamattal függnék össze. A $\gamma\delta$ sejtek T sejt receptorjainak lánchasználatát, illetve a lánchasználat alapján meghatározott egyes $\gamma\delta$ T lymphocytá alcsoportok citokin-termelését vizsgálva a diabeteses betegeinkben a $V\gamma9+/V\delta2+$ T sejt receptorral rendelkező $\gamma\delta$ lymphocyták aránya, illetve a Th2 típusú citokint (IL10-et) termelő $V\gamma9+$ lymphocyták aránya mutatott emelkedést az összes lymphocytán belül kontrollokkal összehasonlítva. Ugyanakkor megfigyeltük, hogy csak a betegek kisebb hányadánál emelkedett jelentős mértékben a $V\gamma9+/V\delta2+$ lymphocyták aránya, melyet a T lymphocyták citokin-termelésének Th1 irányú eltolódása kísért e betegekben, viszont a $V\gamma9+$ sejtek citokin-termelése nem mutatott jelentős eltérést a kontroll személyekkel összehasonlítva. A betegek többségében a $V\gamma9+/V\delta2+$ lymphocytá populáció nem expandált szignifikánsan, de az IL10 termelő $V\gamma9+$ sejtek relatív aránya növekedett a T lymphocyták citokin-termelésének jelentős változása nélkül [10]. A diabeteses betegek csoportján belüli fenti eltérések felvethetik annak a lehetőségét, hogy több különböző

funkciójú $\gamma\delta$ lymphocyták eltérő módon involváltak a folyamatban, vagy még inkább, hogy az eltérések a kórfolyamat más és más stádiumát tükrözik. Az utóbbi hipotézist támogatja az a korábbi tanulmány, mely diabeteses betegek magas ICA titerű első fokú rokonainál egyenes összefüggést igazolt a reziduális B-sejt funkció és a keringő $\gamma\delta$ T sejtek aránya között (168). Azon saját megfigyelésünk, miszerint a magas a $V\gamma9+/V\delta2+$ lymphocyták aránnyal rendelkező betegek, bár nem szignifikánsan, de kevesebb insulint igényeltek hasonló következtetések felé terelhetnek bennünket, bár e hipotézis alátámasztása további vizsgálatokat igényel **[10]**.

Újabb tanulmányok alapján nyálkahártyán keresztül szervezetbe juttatott, biológiailag inaktív, de ép konformációjú insulinnal immuntolerancia indukálható NOD egerekben. A tolerancia kifejlődése az IL10 termelő intraepiteliális $\gamma\delta$ T sejtek jelenlétével függ össze, mely által a diabetes kialakulása késleltethető (169, 170). Saját vizsgálati eredményeinket is beleértve jelenleg számos adat támasztja alá, hogy a CD5+ B és $\gamma\delta$ T lymphocyták szerepet játszanak a T1 diabetes patogenezisében, ugyanakkor e sejtek pontos funkciójának tisztázása további vizsgálatokat tesz szükségessé.

VI. Összefoglalás, az eredmények gyakorlati hasznosítása

A cukorháztartás perinatális vonatkozásai és a koraszülöttekben előforduló hyperglycaemia vizsgálata

- Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az **igen kis súlyú koraszülöttek közel felében átmenetileg vércukorszint emelkedés alakul ki** a születést követő ápolási időszakban. **Az előfordulás fordított összefüggést mutat a születési súllyal és a gesztációs korrall**, immaturus koraszülöttekben az incidencia elérheti a 70%-ot is. **A gyakoriság a posztnatális kor növekedésével csökken.**

A vércukor meghatározások száma jelentősen befolyásolja a tünetmentes hyperglycaemia észlelését. Immaturus koraszülöttekben az első élethét során, vagy a glucose-háztartást befolyásoló kezelés alatt napi 3-5 meghatározás szükséges, hogy reális képet kapjunk az előfordulási arányról.

- **Az első két hét során észlelt hyperglycaemiás epizódok csaknem kizárólag egyidejű parenterális glucose-bevitel mellett jelentkeznek**, ugyanakkor a parenterális glucose-bevitel üteme nem volt magasabb a hyperglycaemiás koraszülöttekben. Ez arra utal, hogy **a vércukorszint emelkedés kialakulásában a reguláció zavara a meghatározó.** **Összefüggést észleltünk a hyperglycaemia és az egyidejű szteroid-kezelés között**, mely felhívja a figyelmet a rendszeres vércukor ellenőrzés fontosságára szteroiddal kezelt koraszülötteknél. A fentiek mellett szignifikáns **összefüggést mutattunk ki a bakteriális szepszis előfordulása és a hyperglycaemia jelenléte között.**

- ELBW koraszülöttjeinkben a hyperglycaemia előfordulása nem befolyásolta a mortalitási rátát, nem mutatott összefüggést az általános állapot súlyosságát jellemző CRIB pontszámmal sem. Ugyanakkor **a hyperglycaemiás betegekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő intrakraniális vérzés.**

- **Az 1500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekben a hyperglycaemia jelenléte az alacsony gesztációs kor mellett független rizikótényezőnek bizonyult a koraszülött retinopathia bármely stádiumának kialakulására.** Súlykategóriánként eltérést észleltünk a retinopathia rizikófaktoraiban: az 1000-1499 gramm közti súlykategóriában a hyperglycaemia jelenléte az alacsonyabb gesztációs kor mellett együtt járt a ROP kialakulásának magasabb kockázatával. Ugyanakkor az 1000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttekben a magasabb CRIB score és az alacsonyabb gesztációs kor bizonyultak a

retinopathia független rizikófaktorainak. A fenti eredmények alapján a hyperglycaemiás koraszülöttek fokozott szemészeti utánkövetése indokolt. Eredményeinkkel felhívjuk a figyelmet a ROP egy új potenciális rizikófaktorára és a háttérben álló folyamatok vizsgálatának szükségességére.

- Újszülöttekben és koraszülöttekben elsőként vizsgáltuk egy glycaemiás marker, a szérumban fructosamine alkalmazhatóságát a koraszülöttek cukorháztartásának retrospektív vizsgálatára. Közvetlenül **születést követően** immaturus és praematurus **koraszülöttekben magasabb fructosamine szinteket észleltünk, mint érett újszülöttekben, mely alacsonyabb gestációs kor mellett relatíve magasabb vércukorszintekre utal *in utero***. Emellett a **születést követő 7 hét során a koraszülöttek fructosamine szintjeiben szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető**, mely csökkenő vércukorszinteket jelez.

- Nem észleltünk eltérést a hyperglycaemiás és normoglycaemiás VLBW koraszülöttek releváns fructosamine szintjei között, emellett a fructosamine szintek nem mutattak összefüggést a hyperglycaemiás napok számával, valamint a hyperglycaemiával kapcsolatos komplikációk jelenlétével. Mindezek alapján **a fructosamine szintekben észlelt perinatális eltérések új információval szolgáltak a foetus, illetve a koraszülöttek és újszülöttek cukorháztartásával kapcsolatban. A fructosamine nem bizonyult alkalmas markernek a hyperglycaemiával kapcsolatos utóképek prognosztizálására.**

- ***In vitro*** vizsgálati eredményekkel támasztottuk alá, hogy a glucose fontos szerepet játszik a leptin-szekréció szabályozásában. Izolált patkány zsírsejteken igazoltuk, hogy **a glucose, dózis-függő módon emeli a sejtek leptin-elválasztását, és hogy a glucose indukálta leptin-szekréció insulin adásával tovább fokozható**. Eredményeink alátámasztják azon hipotézisünket, mely szerint **a glucose és insulin stimulációt követő leptin-elválasztás az ATP függő kálium csatornák záródásával, majd a megnyíló feszültségfüggő kalcium-csatornákon keresztül a kalcium sejtbe áramlásával, és az intracelluláris kalcium koncentráció növekedésével függ össze.**

Keringő $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták vizsgálata gyermekkori T1DM-ban

- A T1DM gyermekeknél **emelkedést észleltünk a keringő CD5+ B és $\gamma\delta$ T lymphocyták arányában** közvetlenül a diagnózist követően egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva. A $\gamma\delta$ T lymphocyták alsóportok kvantitatív eltérése a diagnózist követően

hetekkel is észlelhető volt. A vizsgált lymphocytá populációk arányában észlelt változás nem függött össze az insulin-kezeléssel.

- A diabeteses betegekhez hasonlóan mind a **CD5+ B**, mind a **$\gamma\delta$ T lymphocyták aránya szignifikáns emelkedést mutatott a diabeteses betegek diabetes kifejlődésére magas kockázattal bíró első fokú rokonainál is**. A fentiek együttesen arra utalnak, hogy **a sejtek arányában észlelt változások a diabetest kísérő autoimmun folyamattal függenek össze**.

- A $\gamma\delta$ sejtek T sejt receptorjainak lánchasználatát, illetve a sejtek citokin-termelését vizsgálva azt találtuk, hogy a **diabeteses gyermekekben emelkedett a $V\gamma9+/V\delta2+$ T lymphocyták aránya, illetve a Th2 típusú citokint (IL10-et) termelő $V\gamma9+$ lymphocyták aránya** az összes lymphocytán belül kontrollokkal összehasonlítva.

- Ugyanakkor a **T1DM betegek csoportján belül megosztottságot észleltünk a $\gamma\delta$ T lymphocytá alcsoportok arányainak változásában, mely együtt járt a T lymphocyták citokin-termelésének eltéréseivel**. A betegeink kisebb hányadánál jelentős mértékben emelkedett a $V\gamma9+/V\delta2+$ lymphocyták aránya, melyet a T lymphocyták citokin-termelésének Th1 irányú eltolódása kísért, viszont a $V\gamma9+$ sejtek citokin-termelése nem mutatott jelentős eltérést a kontroll személyekkel összehasonlítva. A diabeteses gyerekek többségében ugyanakkor a $V\gamma9+/V\delta2+$ lymphocytá populáció aránya nem növekedett szignifikánsan, de az IL10 termelő $V\gamma9+$ sejtek relatíve aránya emelkedett a T lymphocyták citokin-termelésének jelentős változása nélkül.

- Nem találtunk szignifikáns összefüggést a vizsgált foetális lymphocyták aránya és a betegséggel összefüggő klinikai paraméterek között.

VII. Irodalomjegyzék

1. Mitanhez D: Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res.* 2007; 68:265-271.
2. Mena P, Llanos A, Uauy R: Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Semin Perinatol.* 2001; 25:436-446.
3. Ward Platt M, Deshpande S: Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10:341-350.
4. Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA: Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for human fetus. *J Clin Invest.* 1979; 63:388-394.
5. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol.* 2004; 9:37-47.
6. Sperling MA, DeLamater PV, Phelps D, Fiser RH, Oh W, Fisher DA. Spontaneous and amino acid-stimulated glucagon secretion in the immediate postnatal period. Relation to glucose and insulin. *J Clin Invest.* 1974; 53:1159-1166.
7. Padbury JF, Roberman B, Oddie TH, Hobel CJ, Fisher DA. Fetal catecholamine release in response to labor and delivery. *Obstet Gynecol.* 1982; 60:607-611.
8. Kalhan SC, Bier DM, Savin SM, Adam PA: Estimation of glucose turnover and ¹³C recycling in the human newborn by simultaneous [¹⁻¹³C]glucose and [6,6-¹H₂]glucose tracers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50:456-460.
9. Denne SC, Kalhan SC: Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol.* 1986; 251:E71-77.
10. Bougneres PF, Lemmel C, Ferré P, Bier DM: Ketone body transport in the human neonate and infant. *J Clin Invest.* 1986; 77:42-48.
11. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A: Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child.* 1992; 67:357-365.
12. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Alberti KG, Ward Platt MP: The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. I. Healthy term and preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993; 68:274-279.
13. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol.* 1981; 240:E630-639.
14. Sacca L, Hendler R, Sherwin RS: Hyperglycemia inhibits glucose production in man independent of changes in glucoregulatory hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47:1160-1163.
15. Cowett RM, Oh W, Schwartz R: Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest.* 1983; 71:467-475.
16. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U: Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res.* 1994; 36:550-555.
17. Kalhan SC, Oliven A, King KC, Lucero C: Role of glucose in the regulation of endogenous glucose production in the human newborn. *Pediatr Res.* 1986; 20:49-52.

18. Kairamkonda VR, Khashu M: Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr.* 2008; 45:29-38.
19. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians FH Jr, Kroll MH: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130:1527-1532.
20. Heimann K, Peschgens T, Kwiecien R, Stanzel S, Hoernchen H, Merz U: Are recurrent hyperglycemic episodes and median blood glucose level a prognostic factor for increased morbidity and mortality in premature infants ≤ 1500 g? *J Perinat Med.* 2007; 35:245-248.
21. A Hemachandra, RM Cowett: Neonatal hyperglycemia. *Pediatr. Rev.* 1999; 20:15-24.
22. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL: Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006; 118:1811-1818.
23. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK: Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol.* 2006; 26:737-741.
24. Hey E: Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10:377-387.
25. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA: Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26:730-736.
26. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A: Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2004; 39:898-901.
27. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H: Hyperglycemia in extremely- low-birth-weight infants. *Biol Neonate.* 1998; 74:214-221.
28. Ng SM, May JE, Emmerson AJ: Continuous insulin infusion in hyperglycaemic extremely-low- birth-weight neonates. *Biol Neonate.* 2005; 87:269-272.
29. Dweck HS, Cassady G: Glucose intolerance in infants of very low birth weight. I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 grams or less. *Pediatrics.* 1974; 53:189-195.
30. Farrag HM, Cowett RM: Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000; 27:1-22.
31. Tyralla EE, Chen X, Boden G: Glucose metabolism in the infant weighing less than 1100 grams. *J Pediatr.* 1994; 125:283-287.
32. van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Endert E, Weverling GJ, Kok JH, Sauerwein HP: Alanine administration does not stimulate gluconeogenesis in preterm infants. *Metabolism.* 2003; 52:945-949.
33. Cowett RM, Oh W, Schwartz R: Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest.* 1983; 71:467-475.
34. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M: Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2004; 113:537-541.
35. Iynedjian PB, Jotterand D, Nospikel T, Asfari M, Pilot PR: Transcriptional induction of glucokinase gene by insulin in cultured liver cells and its repression by the glucagon-cAMP system. *J Biol Chem.* 1989; 264:21824-21829.

36. Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, Dorcus EJ, Rapoza RE, Oh W, Cowett RM: Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol*. 1997; 272:E86-93.
37. van Kempen AA, van der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP: Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290:E723-730.
38. Sunehag AL: The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res*. 2003; 54:480-486.
39. Sunehag AL: Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res*. 2003; 53:635-641.
40. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS: Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr*. 1979; 94:454-459.
41. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Philips JB 3rd, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W: Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17:593-598.
42. Anand KJ: Neonatal hyperglycemia during surgery. *J Pediatr*. 1987; 110:999.
43. Srinivasan G, Jain R, Pildes RS, Kannan CR: Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. *J Pediatr Surg*. 1986; 21:718-721.
44. Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J: Effect of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (< or = 32 weeks). *Pediatr Res*. 1999; 45 (5 Pt 1):674-679.
45. Srinivasan G, Singh J, Cattamanchi G, Yeh TF, Pildes RS: Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. *J Pediatr*. 1983; 103:473-476.
46. Koivisto M, Peltoniemi OM, Saarela T, Tammela O, Jouppila P, Hallman M: Blood glucose level in preterm infants after antenatal exposure to glucocorticoid. *Acta Paediatr*. 2007; 96:664-668.
47. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, Kao HA, Chien CH. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 1997; 100:E3.
48. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M: Neonatal hyperglycaemia and abnormal development of the pancreas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22:17-40.
49. Polak M, Shield J: Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol*. 2004; 9:59-65.
50. Polak M, Cavé H: Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:12.
51. Rubio-Cabezas O, Díaz González F, Aragonés A, Argente J, Campos-Barros A: Permanent neonatal diabetes caused by a homozygous nonsense mutation in the glucokinase gene. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9:245-249.
52. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI: Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Insulin

- gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:15040-15044.
- 53.** Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A: Pancreatic agenesis as cause for neonatal diabetes mellitus. *Klin Padiatr*. 2005; 217:76-78.
- 54.** Coulthard MG, Hey EN: Renal processing of glucose in well and sick neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81:F92-98.
- 55.** Finberg L: Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration. *Pediatrics*. 1967; 40:1031-1034.
- 56.** Klein GW, Hojsak JM, Rapaport R: Hyperglycemia in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:187-192.
- 57.** Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH: Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*. 2003; 55:33-38.
- 58.** van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-1367
- 59.** Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU: Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2003; 23:186-194.
- 60.** Gilbert C: Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008; 84:77-82.
- 61.** Allegaert K, Casteels I, Cossey V, Devlieger H: Retinopathy of prematurity: any difference in risk factors between a high and low risk population? *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13:784-788.
- 62.** Atherton A, Hill DW, Keen H, Young S, Edwards EJ: The effect of acute hyperglycaemia on the retinal circulation of the normal cat. *Diabetologia*. 1980; 18:233-237.
- 63.** Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C: Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2006; 2:71-98.
- 64.** Simó R, Lecube A, Segura RM, García Arumí J, Hernández C: Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134:376-382.
- 65.** Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE: Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003; 112:1016-1020.
- 66.** Smith LE: Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003; 8:469-473.
- 67.** Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10:133-140.
- 68.** Campfield, LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, and Burn P: Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995; 269:546-549.
- 69.** Halaas, JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, and Friedman JM: Physiologic response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:8878-8883.

- 70.** Pelkeymounter, MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, and Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-543.
- 71.** Mueller, WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, and Havel PJ. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*. 1998; 139:551-558.
- 72.** Barker DJ: Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med*. 1999; 31 S1:3-6.
- 73.** Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P: Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol*. 2004; 33:948-953.
- 74.** Tulassay T, Vásárhelyi B, Szathmáry M: Az alacsony születési súly, mint kockázati tényező az idült felnőttkori betegségek kialakulása szempontjából. *Perinatológus párbeszéd*, 2001; (szerk. Papp Z, Göbe É, Hajdú J, Váradi V) Golden Book Kiadó, Budapest.
- 75.** Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, Midgley P, Thompson M, Cornette L, Weissenbruch M, Thio M, de Zegher F, Dunger D: A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE" (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr*. 2007; 7:29.
- 76.** Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, Thompson M, Ahluwalia J, Ong KK, Dunger DB: Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2007; 151:611-617.
- 77.** Kolb H, Kolb-Bachofen V, Roep BO: Autoimmune versus inflammatory type I diabetes: a controversy? *Immunol Today*. 1995; 16:170-172.
- 78.** Eisenbarth GS: Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2403-2407.
- 79.** Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358:221-229.
- 80.** Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG: Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 Suppl 2:S25-31.
- 81.** Gepts W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965; 14:619-633.
- 82.** Bottazzo GF, Dean BM, McNally JM, MacKay EH, Swift PG, Gamble DR: In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med*. 1985; 313:353-360.
- 83.** Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974; 2(7892):1279-1283.
- 84.** Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A: Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 Suppl 2:S52-61.
- 85.** Eisenbarth GS, Moriyama H, Robles DT, Liu E, Yu L, Babu S, Redondo MJ, Gottlieb P, Wegmann D, Rewers M: Insulin autoimmunity: prediction/precipitation/prevention type 1A diabetes. *Autoimmun Rev*. 2002; 1:139-145.
- 86.** Nerup J, Andersen OO, Bendixen G, Egeberg J, Poulsen JE: Anti-pancreatic cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1971; 20:424-427.
- 87.** MacCuish AC, Jordan J, Campbell CJ, Duncan LJ, Irvine WJ: Cell-mediated immunity to human pancreas in diabetes mellitus. *Diabetes* 1974; 23:693-697.

- 88.** Roep BO: The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia*. 2003; 46:305-321.
- 89.** K Kelemen, Edwin Liu, Howard W. Davidson: The role of T cells in Beta cell damage in NOD mice and humans: Cellular, Molecular & Clinical Immunology. Type 1 Diabetes: Cellular, Molecular & Clinical Immunology <http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/books.html>
- 90.** Gale EA: The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002; 51:3353-3361.
- 91.** Redondo MJ, Eisenbarth GS: Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia*. 2002; 45:605-622.
- 92.** Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA: The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: Molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996; 59:1134-1148.
- 93.** Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R, Nejentsev S, Field SF, Payne F, Lowe CE, Szeszko JS, Hafler JP, Zeitels L, Yang JH, Vella A, Nutland S, Stevens HE, Schuilenburg H, Coleman G, Maisuria M, Meadows W, Smink LJ, Healy B, Burren OS, Lam AA, Ovington NR, Allen J, Adlem E, Leung HT, Wallace C, Howson JM, Guja C, Ionescu-Tîrgoviște C; Genetics of Type 1 Diabetes in Finland, Simmonds MJ, Heward JM, Gough SC; Wellcome Trust Case Control Consortium, Dunger DB, Wicker LS, Clayton DG. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007; 39:857-864.
- 94.** Coutinho A, Caramalho I, Seixas E, Demengeot J: Thymic commitment of regulatory T cells is a pathway of TCR-dependent selection that isolates repertoires undergoing positive or negative selection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005; 293:43-71.
- 95.** Maggi E, Cosmi L, Liotta F, Romagnani P, Romagnani S, Annunziato F: Thymic regulatory T cells. *Autoimmun Rev*. 2005; 4:579-586.
- 96.** Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC: Central tolerance: learning self-control in the thymus *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:772-782.
- 97.** Gergely J, Erdei A: *Immunbiológia, Medicina könyvkiadó* 1998.
- 98.** Kurts C, Sutherland RM, Davey G, Li M, Lew AM, Blanas E, Carbone FR, Miller JF, Heath WR: CD8 T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:12703-12707.
- 99.** Abbas AK, Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V: T cell tolerance and autoimmunity *Autoimmun Rev*. 2004; 3:471-475.
- 100.** Stephanie C. Eisenbarth and Dirk Homann: Primer immunology and autoimmunity: Cellular, Molecular & Clinical Immunology. Type 1 Diabetes: Cellular, Molecular & Clinical Immunology <http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/books.html>
- 101.** Mathis D, Benoist C: Back to central tolerance. *Immunity*. 2004; 20:509-516.
- 102.** Brooks-Worrell BM, Starkebaum GA, Greenbaum C, Palmer JP: Peripheral blood mononuclear cells of insulin-dependent diabetic patients respond to multiple islet cell proteins. *J Immunol*. 1996; 157:5668-5674.
- 103.** Kallan AA, Roep BO, Arden SD, Hutton JC, de Vries RR: Beta-cell reactive T-cell clones from type I diabetes patients are not beta cell specific and recognize multiple antigens. *J Autoimmun*. 1995; 8:887-899.

- 104.** André I, Gonzalez A, Wang B, Katz J, Benoist C, Mathis D: Checkpoints in the progression of autoimmune disease: lessons from diabetes models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:2260-2263.
- 105.** Herold KC: Achieving antigen-specific immune regulation. *J Clin Invest*. 2004; 113:346-349.
- 106.** Arif S, Tree TI, Astill TP, Tremble JM, Bishop AJ, Dayan CM, Roep BO, Peakman M: Autoreactive T cell responses show proinflammatory polarization in diabetes but a regulatory phenotype in health. *J Clin Invest*. 2004; 113:451-463.
- 107.** Horwitz MS, Ilic A, Fine C, Rodriguez E, Sarvetnick N: Presented antigen from damaged pancreatic beta cells activates autoreactive T cells in virus-mediated autoimmune diabetes. *J Clin Invest*. 2002; 109:79-87.
- 108.** Moser B, Loetscher P: Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol*. 2001; 2:123-128.
- 109.** Savinov AY, Wong FS, Stonebraker AC, Chervonsky AV: Presentation of antigen by endothelial cells and chemoattraction are required for homing of insulin-specific CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2003; 197:643-656.
- 110.** Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG: Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155:173-181.
- 111.** Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolakaros G, Simell O: Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus *J Clin Invest*. 1992; 90:1901-1910.
- 112.** Yoon JW, Jun HS: Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 928:200-211.
- 113.** Yoon JW, Jun HS: Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *Am J Ther*. 2005; 12:580-591.
- 114.** Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO: Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1995; 16:34-38.
- 115.** Wang B, Gonzalez A, Benoist C, Mathis D: The role of CD8+ T cells in the initiation of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol*. 1996; 26:1762-1769.
- 116.** Kolb H: Benign versus destructive insulinitis. *Diabetes Metab Rev*. 1997; 13:139-146.
- 117.** Shimada A, Charlton B, Taylor-Edwards C, Fathman CG: Beta-cell destruction may be a late consequence of the autoimmune process in nonobese diabetic mice. *Diabetes*. 1996; 45:1063-1067.
- 118.** Tian J, Gregori S, Adorini L, Kaufman DL: The frequency of high avidity T cells determines the hierarchy of determinant spreading. *J Immunol*. 2001; 166:7144-7150.
- 119.** Pearl-Yafe M, Kaminitz A, Yolcu ES, Yaniv I, Stein J, Askenasy N: Pancreatic islets under attack: cellular and molecular effectors. *Curr Pharm Des*. 2007; 13:749-760.
- 120.** Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T: A choice of death--the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia*. 2001; 44:2115-2133.
- 121.** Mandrup-Poulsen T: Beta cell death and protection. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 1005:32-42.

- 122.** Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL: Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005; 54 Suppl 2:S97-107.
- 123.** Baker FJ, Lee M, Chien YH, Davis MM: Restricted islet-cell reactive T cell repertoire of early pancreatic islet infiltrates in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:9374-9379.
- 124.** DiLorenzo TP, Lieberman SM, Takaki T, Honda S, Chapman HD, Santamaria P, Serreze DV, Nathenson SG: During the early prediabetic period in NOD mice, the pathogenic CD8(+) T-cell population comprises multiple antigenic specificities *Clin Immunol*. 2002; 105:332-341.
- 125.** Kukreja A, Maclaren NK: Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease: immune-mediated (type 1) diabetes. *Cell Mol Life Sci*. 2000; 57:534-541.
- 126.** Taplin CE, Barker JM: Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2008; 41:11-18.
- 127.** Jasinski JM, Eisenbarth GS: Insulin as a primary autoantigen for type 1A diabetes. *Clin Dev Immunol*. 2005; 12:181-186.
- 128.** JF Bach, A Bendelac, MB Brenner, H Cantor, G De Libero, M Kronenberg: The role of innate immunity in autoimmunity. *J Exp Med*. 2004; 200:1527-1531.
- 129.** A Hayday, L Geng: Gamma delta cells regulate autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9:884-889.
- 130.** Born WK, Jin N, Aydintug MK, Wands JM, French JD, Roark CL, O'Brien RL: Gamma-delta T lymphocytes-selectable cells within the innate system? *J Clin Immunol*. 2007; 27:133-144.
- 131.** Konigshofer Y, Chien YH: Gammadelta T cells - innate immune lymphocytes? *Curr Opin Immunol*. 2006; 18:527-533.
- 132.** Martin F, Kearney JF: B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets. *Curr Opin Immunol*. 2001 13:195-201.
- 133.** Kronenberg M, Havran WL: Frontline T cells: gammadelta T cells and intraepithelial lymphocytes. *Immunol Rev*. 2007; 215:5-7.
- 134.** A Thedrez, C Sabourin, J Gertner, MC Devilder, S. Allain-Maillet, JJ Fournié: Self/non-self discrimination by human gammadelta T cells: simple solutions for a complex issue? *Immunol Rev*. 2007; 215:123-135.
- 135.** Camarero C, Eiras P, Asensio A, Leon F, Olivares F, Escobar H, Roy G: Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3-/CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry. *Acta Paediatr*. 2000; 89:285-290.
- 136.** Chen Z, Freedman MS: Correlation of specialized CD16(+) gammadelta T cells with disease course and severity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2008; 194:147-152.
- 137.** Robak E, Niewiadomska H, Robak T, Bartkowiak J, Błóński JZ, Woźniacka A, Pomorski L, Sysa-Jedrezejowska A: Lymphocytes Tgammadelta in clinically normal skin and peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity. *Mediators Inflamm*. 2001; 10:179-189.
- 138.** Bossowski A, Urban M, Stasiak-Barmuta A: Analysis of circulating T gamma/delta lymphocytes and CD16/56 cell populations in children and adolescents with Graves' disease. *Pediatr Res*. 2003; 54:425-429.

- 139.** Lang FP, Pollock BH, Riley WJ, Maclaren NK, Barrett DJ: The temporal association between gamma delta T cells and the natural history of insulin-dependent diabetes. *J Autoimmun.* 1993; 6:107-119.
- 140.** Lang FP, Schatz DA, Pollock BH, Riley WJ, Maclaren NK, Dumont-Driscoll M, Barrett DJ: Increased T lymphocytes bearing the gamma-delta T cell receptor in subjects at high risk for insulin dependent diabetes. *J Autoimmun.* 1991; 4:925-933.
- 141.** Schatz DA, Lang F, Cantor AB, Riley WJ, Maclaren NK, Sleasman JW, Barrett DJ: CD5+ B lymphocytes in high-risk islet cell antibody-positive and newly diagnosed IDDM subjects. *Diabetes.* 1991; 40:1314-1318.
- 142.** Roura-Mir IC, Alcalde L, Vargas F, Tolosa E, Obiols G, Foz M, Jaraquemada D, Pujol-Borrell R: Gamma delta lymphocytes in endocrine autoimmunity: evidence of expansion in Graves' disease but not in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 1993; 92:288-295.
- 143.** Funda D, Stenvang JP, Buschard K: Age-related changes in T gamma delta cells of NOD mice. *Immunol Lett.* 1995; 45: 179-184.
- 144.** Jarpe AJ, Hickman MR, Anderson JT, Winter WE, Peck AB: Flow cytometric enumeration of mononuclear cell populations infiltrating the islets of Langerhans in prediabetic NOD mice: development of a model of autoimmune insulinitis for type I diabetes. *Reg Immunol.* 1990-1991; 3:305-317.
- 145.** Goldrath AW, Barber L, Chen KE, Alters SE: Differences in adhesion markers, activation markers, and TcrR in islet infiltrating vs. peripheral lymphocytes in the NOD mouse. *J Autoimmun.* 1995; 8:209-220.
- 146.** Birk OS, Douek DC, Elias D, Takacs K, Dewchand H, Gur SL, Walker MD, van der Zee R, Cohen IR, Altmann DM: A role of Hsp60 in autoimmune diabetes: analysis in a transgenic model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:1032-1037.
- 147.** Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB: Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glyceemic marker. *Diabetes Technol Ther.* 2003; 5:355-363.
- 148.** Oimomi M, Masuta S, Sakai M, Ohara T, Hata F, Baba S: Influence of serum protein levels on fructosamine levels. *Jpn J Med.* 1989; 28:312-315.
- 149.** Ertl T, Funke S, Sárkány I, Szabó I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E: Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate.* 1999; 75:167-176.
- 150.** Rodbell M: Metabolism of isolated fat cells I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem.* 1964; 239:375-380.
- 151.** Platas IG, LLuch MT, Alminana NP, Palomo AM, Sanz MI, Vidal XR: Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology.* 2009; 95:2117-2223.
- 152.** Bozzetti P, Ferrari MM, Marconi AM, Ferrazzi E, Pardi G, Makowski EL, Battaglia FC: The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism.* 1988; 37:358-363.
- 153.** Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G: The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:937-942.
- 154.** Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henley P, Ronayne ID: Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet.* 1983; 2:998-1000

- 155.** Fekete M, Hollódy K, Klujber L: Glycolysated proteins and perinatal growth. *Orv Hetil.* 1990; 131:1301-1302.
- 156.** Li K, Yang HX: Value of fructosamine measurement in pregnant women with abnormal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl).* 2006; 119:1861-1865.
- 157.** Hawdoon JM: Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate. In: Rennie JM, Robertson NRC, *Textbook of Neonatology*, 4th ed. 2005; Elsevier Churchill Livingstone;
- 158.** Pierce EA, Mukai S: Controversies in the management of retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin.* 1994; 34:121-148.
- 159.** Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE: Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1989; 84:442-445.
- 160.** Sullivan PM, Davies GE, Caldwell G, Morris AC, Kohner EM: Retinal blood flow during hyperglycemia. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31:2041-2045.
- 161.** Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C: Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2:71-98.
- 162.** Simó R, Lecube A, Segura RM, García Arumí J, Hernández C: Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134:376-382
- 163.** Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE: Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003; 112:1016-1020.
- 164.** Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE: Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:5804-5808.
- 165.** Vannay A, Dunai G, Bányász I, Szabó M, Vámos R, Treszl A, Hajdú J, Tulassay T, Vásárhelyi B: Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2005; 57:396-398.
- 166.** Bányász I, Bokodi G, Vásárhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, Tulassay T, Vannay A: Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17:266-270.
- 167.** Levy JR, LeGall-Salmon E, Santos M, Pandak WM, Stevens W: Effect of enteral versus parenteral nutrition on leptin gene expression and release into the circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 237:98-102.
- 168.** Lang FP, Pollock BH, Riley WJ, Maclaren NK, Barrett DJ: The temporal association between gamma delta T cells and the natural history of insulin-dependent diabetes. *J Autoimmun.* 1993; 6:107-119.
- 169.** Harrison LC, Solly NR, Martinez NR: (Pro)insulin-specific regulatory T cells. *Novartis Found Symp.* 2003; 252:132-141.
- 170.** Locke NR, Stankovic S, Funda DP, Harrison LC: TCR gamma delta intraepithelial lymphocytes are required for self-tolerance. *J Immunol.* 2006; 176:6553-6559.

VIII. Tudományos közlemények, előadások és posztterek listája

VIII/1. Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

- [1] Gyarmati J, Szekeres-Bartho J, Fischer B, Soltesz Gy: Fetal type lymphocytes in insulin dependent diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 1999; 30:63-69. **IF: 1.232**
- [2] Levy JR, Gyarmati J, Lesko JM, Adler RA, Stevens W: Dual regulation of leptin secretion: intracellular energy and calcium dependence of regulated pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278:E892-E901. **IF: 3.183**
- [3] Gyarmati J, Ertl T, Funke S, Sárkány I, Vida G, Szabó I: Hyperglycaemia 1000 gramm alatti koraszülöttekben. *Gyermekgyógy.* 2004; 55:633-639.
- [4] Ertl T, Gyarmati J, Gaál V: Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. (abstract) *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2004; 6: 70.
- [5] Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I: Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2005; 89:56-59. **IF: 1.681**
- [6] Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I, Sárkány I, Funke S, Vida G: A hyperglycaemia szerepe koraszülöttek retinopathiájának kialakulásában. *Gyermekgyógy.* 2005; 56:599-604.
- [7] Gyarmati J, Tökés-Füzesi M, Kovács LG, Gaál V, Vida G, Ertl T: Fructosamine levels and hyperglycemia in preterm neonates. (abstract) *Acta Paediatrica*. 2007; 96(S456):24. **IF: 1.411**
- [8] Vida G, Sárkány I, Funke S, Gyarmati J, Storcz J, Gaál V, Vincze O, Ertl T: Extrém alacsony gesztációs korú koraszülöttek életkilátásai. *Orv. Hetilap*. 2007; 148:2279-2284.
- [9] Gyarmati J, Tökés-Füzesi M, Kovács LG, Gaál V, Vida G, Ertl T: Fructosamine levels and hyperglycemia in preterm neonates. *Neonatology*, 2009; 95:267-270. **IF: 1.904**
- [10] Gyarmati J, Szekeres-Bartho J, Soltesz Gy: *Alteration of the $\gamma\delta$ T lymphocyte subsets' cytokine profile in type 1 diabetic children. (Diabetes Res Clin Pract; submitted for publication)*

VIII/2. Az értekezés témakörében elhangzott előadások, posztterek

- Gyarmati J, Kozári A, Adamovich K, Soltesz Gy: Transient neonatal diabetes mellitus. East-European Postgraduate Course on Diabetes Mellitus, 1995, Sofia, Bulgária
- Gyarmati J, Soltész Gy, Kozári A: Transiens neonatalis diabetes mellitus. MDT Tudományos Ülése, 1996, Keszthely
- Gyarmati J, Szekeres J, Soltész Gy: CD5+ B lymphocyták insulin dependens diabetes mellitusban. MGYT és MDT Gyermekdiabetes Szekció Tudományos Ülése, 1996, Salgótarján
- Gyarmati J, Szekeres J, Soltész Gy: Természetes autoimmunitás insulin dependens diabetes mellitusban. MIT Tudományos Ülése, 1996, Kecskemét
- Gyarmati J, Szekeres J, Soltész Gy: $\gamma\delta$ T és CD5+ B lymphocyták insulin dependens diabetes mellitusban. PTE ÁOK Orvostudományi Szakosztály Tudományos Ülése, 1996, Pécs

- Gyarmati J, Ertl T, Funke S, Sárkány I, Szabó I, Vida G: Hyperglycaemia előfordulása 1000 gramm alatti koraszülöttekben. Magyar Perinatológus Társaság I. kongresszusa, 2002. szeptember 27-28, Lakitelek
- Gyarmati J, Ertl T, Flach E, Funke S, Sárkány I, Till Á, Vida G, Szabó I: Extrém alacsony súlyú koraszülöttek túlélési esélyei, életkilátásai. Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, 2003. szeptember 26-27, Zalakaros
- Ertl T, Gyarmati J, Gaál V: Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. 9th Biennial Congress of the European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Society, 2004 június 16-20, Marburg, Germany
- Gyarmati J, Ertl T, Gaál V, Szabó I: A hyperglycaemia szerepe az igen kis súlyú koraszülöttek retinopathiájának kialakulásában. Magyar Perinatológiai Társaság IV. Kongresszusa, 2005. szeptember 8-10, Gyula
- Vida G, Funke S, Sárkány I, Gyarmati J, Ertl T, Szabó I: Extrém alacsony gestációs korú koraszülöttek életkilátásai. Magyar Perinatológiai Társaság IV. Kongresszusa, 2005. szeptember 8-10, Gyula
- Ertl T, Gyarmati J: A hyperglycaemia perinatológiai jelentősége. Szülészeti és Perinatológiai Aneszteziológiai Társaság XIII. Nemzeti Kongresszusa, 2007. március 30, Debrecen
- Gyarmati J, Tőkés-Füzesi M, Kovács LG, Gaál V, Vida G, Ertl T: Fructosamine levels and hyperglycemia in preterm neonates. 48th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, 2007. október 6-8, Prague, Czech Republic
- Gyarmati J, Tőkés-Füzesi M, Kovács L.G, Ert T: Fructosamine szintek újszülöttekben és koraszülöttekben: van-e létjogosultsága a neonatológiában? Magyar Perinatológiai Társaság VII. Kongresszusa. Az UENPS 1. Kongresszusának Magyarországi Post-Konferenciája, 2008. november 20-22, Budapest

VIII/3. Nem az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

- Gyarmati J, Ertl T, Szabo I: Born small for gestational age: a new indication for the growth hormone therapy? Paediatric and Perinatal Drug Therapy. 2004; 6:70.
- Kellermayer R, Gyarmati J, Czakó M, Tészás A, Masszi Gy, Ertl T, Kosztolányi Gy: Mos. 46, XX r(18).ish r(18)(18ptel-,18qtel-)/46,XX,ish del(18)(18ptel-): An example for successive ring chromosome formation. Am J Med Genet A. 2005; 139:234-235. **IF: 1.913**
- Vida G, Sulyok E, Ertl T, Gyarmati J, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in term infants. Acta Paediatrica. 2007; 96(S456):198. **IF: 1.411**
- Sárkány B, Faust Zs, Hriczkó J, Veszprémi B, Gyarmati J, Nemes I: The importance of early diagnosis and treatment in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Hematológia Transzfuziológia. 2007; 40:225-229.
- Flach E, Kellermayer R, Ert T, Vida G, Sárkány I, Funke S, Gyarmati J: Cutis marmorata telangiectatica congenita egy eset kapcsán. Orv. Hetil. 2007; 148:1717-1720.
- Flach E, Funke S, Sarkany I, Vida G, Gyarmati J, Ertl T: Effect of late preterm birth on neonatal morbidity risk. Earl Hum Develop. 2008; 84:S36. **IF: 1.850**

VIII/4. Nem az értekezés témakörében elhangzott előadások, poszterek

- Flach E, Ertl T, Gyarmati J, Vida G, Funke S, Sárkány I, Till Á, Szabó I: Újszülöttkori ultrahangvizsgálat jelentősége. Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, 2003. szeptember 26-27, Zalakaros
- Gyarmati J, Szilágyi A, Szász M: Sikeres terhességi kimenetel súlyos Rh izoimmunizáció során. PTE-OEC-ÁOK, Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztály Tudományos Ülése, 2004. február, Pécs
- Gyarmati J, Ertl T, Szabó I: Born small for gestational age: a new indication for the growth hormone therapy? 9th Biennial Congress of the European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Society, 2004 június 16-20, Marburg, Germany
- Flach E, Ertl T, Sárkány I, Funke S, Vida G, Gyarmati J, Till Á, Szabó I: Extrémén kissúlyú koraszülöttek postnatalis növekedése az első kilenc héten. Magyar Perinatológus Társaság III. Kongresszusa, 2004. Nyíregyháza
- Gyarmati J, Kellermayer R, Masszi Gy, Ertl T: Veleszületett szívfeloldási rendellenességek differenciáldiagnosztikai nehézségei egy ritka congenitális vitiummal született újszülött esetének ismertetése kapcsán. PTE-OEC-ÁOK, Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztály Tudományos Ülése, 2005. április, Pécs
- Gyarmati J, Kellermayer R, Flach E, Funke S, Sárkány I, Vida G, Ertl T: Ritka congenitális vitiummal született újszülött esete kapcsán felmerülő differenciáldiagnosztikai problémák. Magyar Perinatológiai Társaság V. Kongresszusa, 2006. szeptember 8-9, Szolnok
- Funke S, Kellermayer R, Flach E, Sárkány I, Vida G, Gyarmati J, Ertl T: Congenitális chylothorax kezelésére alkalmazott somatostatin analógal szerzett tapasztalataink. Magyar Perinatológiai Társaság V. Kongresszusa, 2006. szeptember 8-9, Szolnok
- Lipóczki T, Váczi T, Vida G, Gyarmati J, Ertl T: Az 1500 gramm alatti koraszülöttek súlyfejlődése. Magyar Perinatológiai Társaság V. Kongresszusa, 2006. szeptember 8-9, Szolnok
- Flach E, Funke S, Sárkány I, Vida G, Gyarmati J, Ertl T: Terminusközeli koraszülöttek morbiditási mutatói. Magyar Perinatológiai Társaság VI. Országos Kongresszusa, 2007. szeptember 27-29, Győr
- Vida G, Sulyok E, Ertl T, Gyarmati J, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in term infants. 48th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, 2007. október 6-8, Prague, Czech Republic
- Ertl T, Gyarmati J, Vida G, Bódis J: Igen kis súlyú koraszülöttek mortalitása régióinkban. Magyar Nőorvos Társaság Dél-Dúnántúli Szekciójának Tudományos Ülése, 2007. október 19, Szombathely
- Sárkány I, Ertl T, Vízér M, Vida G, Funke S, Gyarmati J, Flach E, Arany A: Effectiveness of direct fetal betamethasone treatment in obstetric subgroups. 11th Congress of the European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology, 2008. június 4-7, Rotterdam, Netherlands
- Flach E, Funke S, Sarkany I, Vida G, Gyarmati J, Ertl T: Effect of late preterm birth on neonatal morbidity risk. 1st International Congress of UENPS, 2008. november 17-19, Rome, Italy
- Vida G, Ert T, Sulyok E, Gyarmati J, Sárkány I, Martens-Lobenhoffer J: Alacsony súlyú

koraszülöttek ADMA szintjének nyomonkövetése. Magyar Perinatológiai Társaság VII. Kongresszusa. Az UENPS 1. Kongresszusának Magyarországi Post-Konferenciája, 2008. november 20-22, Budapest

- Sárkány I, Vizer M, Vida G, Gyarmati J, Flach E, Arany A, Ert T: Foetális vs. antenatális steroidprofilaxis hatása a neonatális adaptációban. Magyar Perinatológiai Társaság VII. Kongresszusa. Az UENPS 1. Kongresszusának Magyarországi Post-Konferenciája, 2008. november 20-22, Budapest

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Ertl Tibor Professzor Úrnak azt a készséges segítséget, és szakmai irányítást, melyet értekezésem elkészítése során nyújtott. Messzemenő támogatásának és biztatásának meghatározó szerepe volt abban, hogy e munka elkészült.

Köszönöm Bódis József Profeszor Úrnak a lehetőséget, mellyel biztosította, hogy munkámat zavartalanul végezhessem és csatlakozhassam doktori iskolájához.

Köszönöm Soltész Gyula Professzor Úrnak, hogy elindított a klinikai kutatások útján, nagyfokú szakmai igényességéből sokat tanultam.

Hálával tartozom Szekeres Júlia Professzor Asszonynak, aki által megtanultam tisztelni a laboratóriumi kutatómunkát, és aki mindig nagy önzetlenséggel segédkezett problémáim megoldásában.

Köszönöm James Levy Professzor Úrnak, hogy külföldi laboratóriumi munkám során segítségemre volt és türelemmel irányította azt.

Ezúton szeretném megköszönni kollégáimnak és a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika minden dolgozójának, hogy munkámban támogattak. Külön szeretnék köszönetet mondani az Újszülött Osztály dolgozóinak segítségükért.

Köszönettel tartozom az Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet Víruslabor dolgozóinak, hogy a laboratóriumi munkámat segítették, és hogy a laboratóriumban eltöltött idő során értékes emberi kapcsolatokkal lettem gazdagabb.

Köszönöm volt munkahelyem a PTE ÁOK Gyermekklinika orvosainak és szakdolgozóinak is a munkámhoz nyújtott segítséget.

Szeretném megköszönni barátaimnak folyamatos figyelmüket és biztatásukat.

Hálával tartozom szüleimnek, azért hogy biztos alapokat nyújtottak és önzetlen szeretettel támogatják egész életem. Külön köszönöm nővérem áldozatkész segítségét és szeretetét.

Ajánlom ezen értekezést gyermekeimnek, Sárának és Bencének, akik türelmüket és végtelen szeretetüket adták e munkához.