

EPIDEMIOLOGIAI, KLINIKAI ÉS GENETIKAI MEGFIGYELÉSEK
1-ES TÍPUSÚ DIABETESSES GYERMEKEKBEN
ÉS FIATAL FELNŐTTEKBEN

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. H. Nagy Katalin

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar



Pécs

2013

EPIDEMIOLOGIAI, KLINIKAI ÉS GENETIKAI MEGFIGYELÉSEK
1-ES TÍPUSÚ DIABETESES GYERMEKEKBEN
ÉS FIATAL FELNŐTTEKBEN

Doktori (PhD) értekezés

Dr. H. Nagy Katalin

Doktori Iskola Vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Soltész Gyula

Témavezető: Prof. Dr. Soltész Gyula

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2013

BEVEZETÉS

1.) A hazai és nemzetközi gyermekdiabetes regiszterek évtizedek óta emelkedő incidenciáról tudósítanak, és mára az 1-es típusú gyermekkori diabetes az egyik leggyakoribb krónikus gyermek- és serdülőkori betegséggé vált. A legutóbbi, 2011-es magyarországi incidenciamár 20 eset per 100.000 gyermeklakos per év volt. Ez 1,6 ezrelékes prevalenciának felel meg, azaz hazánkban minden hatszázadik, 15 évnél fiatalabb gyermek cukorbeteg. Az incidenciában az egyes kontinensek és országok között óriási különbségek vannak (Európán belül mintegy tízszeres!), és egyes országokban jelentős regionális különbségekről is beszámoltak.

2.) A gyermekek egy jelentős részében a diabetes még ma is későn, súlyos, életveszélyes ketoacidoticus állapotban kerül felismerésre. A ketoacidosis a hospitalizáció és a korai mortalitás legfontosabb oka.

3.) A cukorbetegség és a terhesség társulásának két alapvető klinikai formája van. Az egyik a terhesség alatt kimutatott, relatív insulinhiánnyal kísért cukorbetegség, a gestatio diabetes (GDM), a másik pedig, a már terhesség előtt is cukorbeteg nők abszolút insulinhiánnyal járó graviditása, a pregestatio diabetes (1-es típusú) diabetes (PGDM). A terhesség alatt előforduló bármilyen szénhidrát-anyagcsere-zavar veszélyezteti a magzatot, és az újszülöttek speciális figyelmet és ellátást igényelnek. A diabetes ellátás és ezen belül a terhesség alatti diabetes-gondozás javulása ellenére a veleszületett fejlődési rendellenességek és az újszülöttkori adaptációs zavarok és komplikációk gyakorisága az irodalmi adatok szerint sajnos még mindig nem alakul megnyugtatóan. Hazánkban az elmúlt másfél évtizedben erre vonatkozóan szisztémás vizsgálat nem történt.

4.) Az 1-es típusú, autoimmun, gyermekkori diabetes egyre fiatalabb életkorban manifesztálódik, de az újszülött-, illetve fiatal csecsemőkorú diabeteses gyermekek jelentős részében a diabetes nem autoimmun folyamat eredménye.

5.) A jelenleg általánosan elfogadott felfogás szerint az 1-es típusú, insulin-dependens diabetes mellitus kialakulásáért a pancreas insulintermelő béta-sejtjeinek autoimmun gyulladás okozta pusztulása felelős, amely a genetikailag hajlamos személyekben, környezeti tényezők hatására alakul ki. A genetikai háttér és a pathomechanizmus

azonban távolról sem tekinthető tisztázottnak. A gyermekkori diabetes társulhat egyéb szervspecifikus autoimmun betegségekkel is. A comorbiditások epidemiológiáját, klinikumát és genetikáját illetően számos tényezőre derült fény, de továbbra is távol vagyunk a teljes képtől. A multiplex comorbiditások gondos vizsgálata egy-egy ritka társulásban közelebb vihet bennünket a diabetes pathomechanizmusának és esetleges sub-fenotípusainak megértéséhez is.

6.) A kezelés életfontosságú, és jelen tudásunk szerint életreszóló, ráadásul fájdalmas és időigényes, önfegyelmet és kiegyensúlyozott étrendet igényel, és sajnos a diabeteses gyermekek és serdülők egy része csak igen nehezen vagy egyáltalán nem képes ezt elfogadni.

A modern kezelés és páciens edukáció lényegesen javította a diabeteses gyermekek életkilátásait, de a gyermekek és serdülők egy jó része sajnos ma sem képes a normoglycaemia vagy a normoglycaemiát megközelítő anyagcserehelyzet elérésére és tartós fenntartására, ami növeli a késői micro- és macrovascularis szövődmények kialakulásának kockázatát. A szövődmények nagy része csak több évtizedes diabetes fennállás után alakul ki. Ezek epidemiológiai vizsgálatára a gyermekdiabetológusok lehetőségei korlátozottak, mert - gondolónként és esetenként nagy különbségekkel - a diabeteses fiatalokat 16-22 éves életkoruktól már nem a gyermekgyógyászok, hanem belgyógyász diabetológusok gondozzák. Hazánkban mind a mai napig nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul a micro-, és macrovascularis szövődmények prevalenciája fiatal felnőttkorban.

CÉLKITŰZÉSEK

1.) Egy hasonló földrajzi kiterjedésű és lakosságszámú dunántúli és kelet-magyarországi megye (Baranya és Békés) 1-es típusú gyermekkori diabetes mellitusra vonatkozó incidencia-adatainak és incidencia-trendjének (1989-2011) komparatív elemzése.

2.) Békés megye ötéves (2006-2010) diabeteses ketoacidoticus (DKA) beteganyagának és a DKA therapiájának bemutatása.

- 3.) A perinatalis adaptációs zavarok és a fejlődési rendellenességek prevalenciájának felmérése a Békés-megyei diabetes-terhesgondozó tízéves (2001-2010) beteganyagának feldolgozásával.
- 4.) Egy újszülöttkori diabeteses csecsemő kórlefolysának és genetikai vizsgálatainak bemutatása.
- 5.) Három ritka autoimmun szervspecifikus diabetes-triász klinikai fenotípusainak jellemzése, genetikai vizsgálata és a therapiás tapasztalatok összefoglalása.
- 6.) Az leggyakoribb két autoimmun comorbiditás (coeliakia és pajzsmirigy-autoimmunitás) és a microvascularis szövödmények (retinopathia, neuropathia és nephropathia) valamint a hypertonia prevalenciájának vizsgálata húszéves betegségstartamot követően négy dél-magyarországi megyében végzett kérdőíves felmérés segítségével.

EREDMÉNYEK

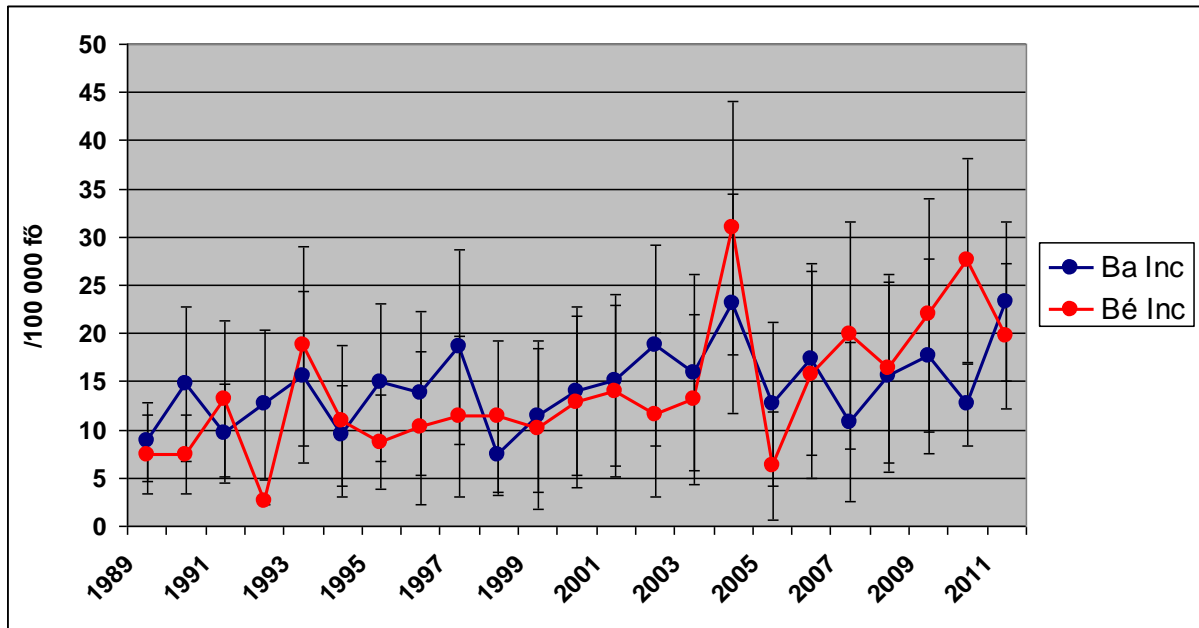
1.) Az 1-es típusú gyermekkori diabetes mellitus komparatív incidenciája Baranya és Békés megyében (1989-2011)

Beteganyag és módszerek

Az adatgyűjtés során az országos regiszter adatbázisát, a Baranya és a Békés megyei gyermekdiabetes gondozók betegnyilvántartását használtuk fel. Az incidencia számítása standard epidemiológiai módszerekkel történt.

Eredmények

Az 1989-től 2011-ig terjedő időszak incidenciáját illetve annak évenkénti változását mutatja be az 1. *ábra*.



1. ábra: A gyermekkori (0-15 év) 1-es típusú diabetes incidenciájának (új eset/100.000 gyermeklakos/év) alakulása Baranya és Békés megyében 1989 és 2011 között. Átlag és 95%-os konfidencia intervallumok (Ba = Baranya, Bé = Békés).

Az incidencia a legtöbb évben mindkét megyében hasonló volt. Egyes években jelentősebb különbségek láthatók, de ezek sem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. Szembetűnő, hogy mindkét megyében jelentős fluktuáció jellemezte az incidencia alakulását, és igen nagyok a 95%-os konfidencia-intervallumok. Emiatt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes évek incidenciájában nem volt kimutatható. A több mint két évtizedes periódus távlatában azonban egyértelmű az emelkedő tendencia. Az időszak kezdeti éveivel képest mintegy kétszeres incidencia emelkedés figyelhető meg.

2.) Diabetesez ketoacidosis (DKA) (2006-2010)

Beteganyag és módszerek

A Békés megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház Gyermekosztályán 2006 és 2010 közötti öt esztendőben DKA miatt kezelt gyermekek adatait dolgoztuk fel.

Eredmények

Epidemiológiai adatok:

Presentatio DKA

A vizsgált 5 éves periódusban, Békés megyében 49 új diabeteses került felismerésre, a 12 presentatio DKA eset 25%-os prevalenciának felel meg.

DKA már gondozott gyermekekben

A 27 DKA epizód a gondozott betegek száma alapján 5,1%-os gyakoriságot jelent. Más szóval évente átlagosan a gondozott gyermekek 5,1%-ánál észleltünk ketoacidosiszt.

Laboratóriumi paraméterek felvételkor és a kezelés során:

Mindkét DKA csoportot a nagyfokú hyperglycaemia (vércukor $33,9 \pm 9,8$ mmol/l és $27,8 \pm 6,5$ mmol/l) és a súlyos ketoacidosis (pH $7,06 \pm 0,13$ és $7,12 \pm 0,13$) jellemezte. A továbbiakban a két betegcsoport adatait összevonva elemeztük.

A DKA kezelését intenzív osztályunk therapiás protokollja alapján végeztük. A vércukorszint a kezelés első 12 órájában fokozatosan, mintegy 10 mmol/l-t csökkent. A vércukorcsökkenés üteme ebben az időszakban 0,95 mmol/l volt óránként, majd a kezelés második 12 órájában 0,45 mmol/l/óra. A pH érték az első 12 órában 7,12-ről 7,29-re növekedett, megközelítve a 7,30-as határértéket. A kezelés első napjának végén a pH érték már a normális tartományon belül volt. A bicarbonat-, és a bázisdeficit alakulása, normalizálódásának üteme hasonló volt.

3.) Diabetese anyák újszülöttei.

Anthropometriai jellemzők, foetalis és perinatalis szövődmények.

10 éves retrospektív vizsgálat

Beteganyag és módszer

A Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház Szülészeti - Nőgyógyászati Osztályán 2001. január 1. és 2010. december 31. között pregestatio és gestatio diabeteszel szövődött terhességekből világra jött és Gyermekeosztályunkra átkerült újszülöttek adatait dolgoztuk fel.

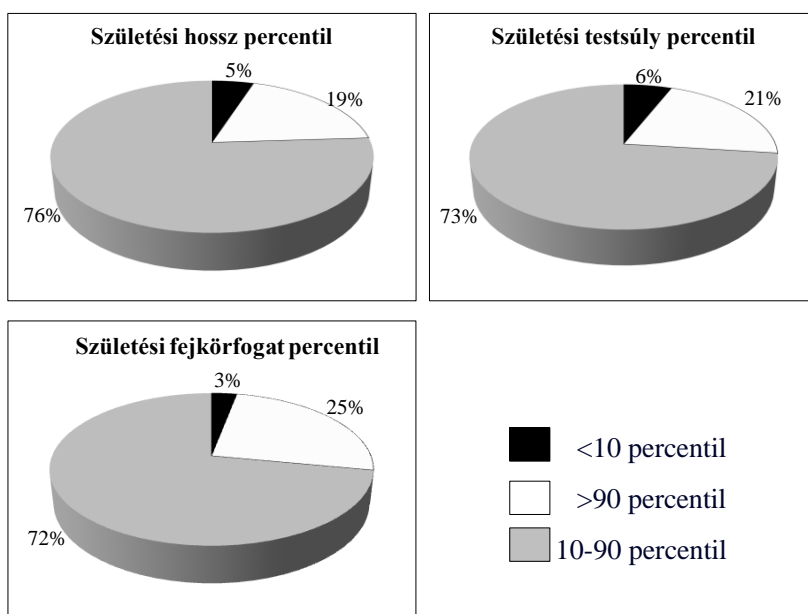
Eredmények

A 10 éves periódusban 11731 szülés történt, ezek közül 398, azaz a terhességek 3,4 %-a szövődött diabétesszel.

A 398 diabétesszel szövődött terhességből 23 (5,7%) volt pregestatis diabetes és 375 (94,3%) gestatis diabetes.

Neonatalis anthropometria

Az újszülöttek anthropometriai paramétereit (a testsúly, testhossz és fejkörfogat percentilis pozíciója) a 2. ábra demonstrálja (az összes beteg százalékában kifejezve).



2. ábra: Legfontosabb anthropometriai paraméterek

Adaptációs zavarok

Az ismert adaptációs zavarok előfordulási gyakoriságát a 3. ábra oszlopdiagramja mutatja be.

Hypoglycaemiát (vércukor < 2,6 mmol/l) az esetek 39%-ában (49 újszülött) találtunk, ezek 55%-ában észleltünk klinikai tüneteket. A hypoglycaemia a születést követő első 8 órán belül alakult ki az újszülöttek 83%-ában. 21 újszülött igényelt per os, 28 parenterális glucose pótlást.

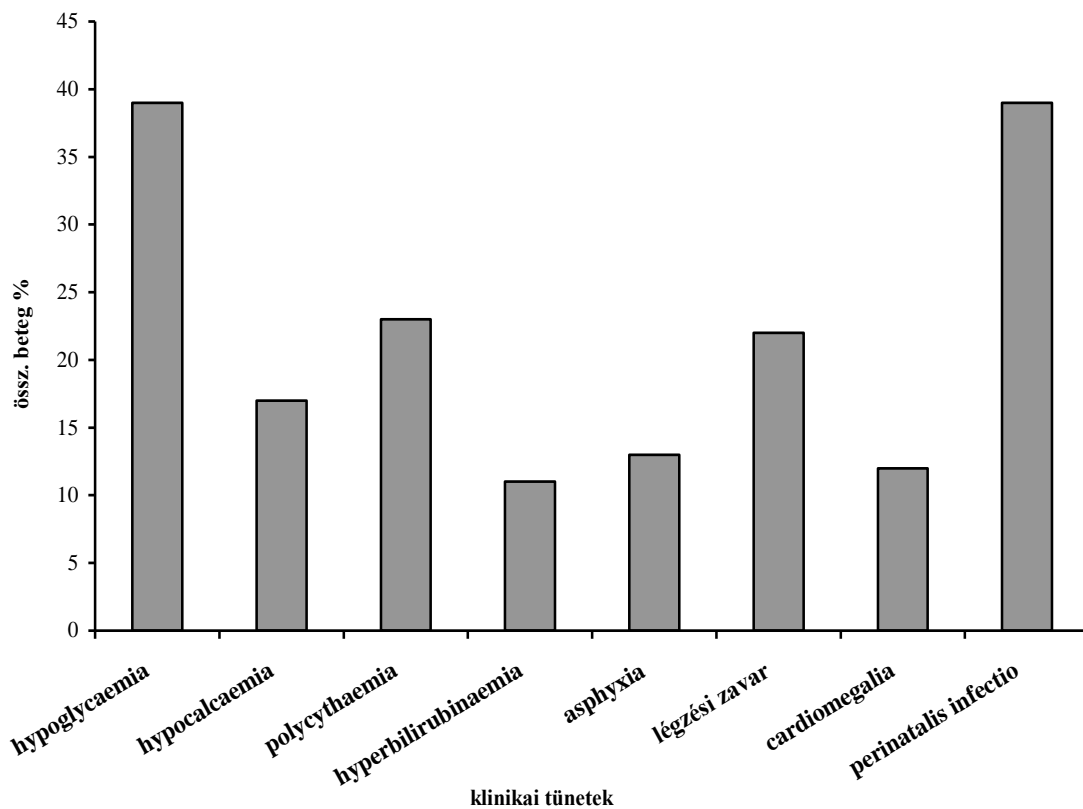
A betegek 17%-ában jelentkeztek hypocalcaemiás tünetek (illetve laboratóriumi vizsgálattal igazolt hypocalcaemia volt észlelhető), melyek per os calcium adására rendeződtek.

Hyperviscositas (vénás haematocrit > 65%) 29 (23%) esetben fordult elő, 8 újszülött igényelt emiatt részleges vércserét.

Az újszülöttek 32%-a hyperbilirubinaemiás volt, a phototerapia mellett 11 esetben vált szükségessé vércsere.

16 (13%) újszülöttnél észleltünk asphyxiát.

Respiratios distress syndroma és/vagy transitoricus tachypnoe 22%-ban (28 esetben) fordult elő, IRDS-ben 9 újszülött szenvedett.



3. ábra: Adaptatios zavarok

Fejlődési rendellenességek

Az észlelt fejlődési rendellenességeket a 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Fejlődési rendellenességek

<i>fejlődési rendellenességek</i>		<i>esetszám</i>
<i>cardiovascularis</i>	Pitvari septum defectus	7
	Kamrai septum defectus	5
<i>renalis</i>	Multicystás vese	1
	Pyelectasia	3
	Osztott vese	1
<i>orofacialis záródási zavar</i>	Cheilognathopalatoschisis	1
<i>skeletalis</i>	Polydactilia	1
<i>multiplex</i>	VACTERL	1
<i>syndroma</i>	Klippel-Feil	1
<i>egyéb</i>	Hygroma colli	1

Összesen 22 esetben (17%) észleltünk valamilyen fejlődési rendellenességet. Súlyosnak véleményezhető congenitalis anomália a következő 5 (4%) volt: műtéti megoldást igénylő kamrai septum defektus 3 esetben, kétoldali cheilognathopalatoschisis 1 esetben, multiplex fejlődési rendellenesség (VACTERL asszociáció) 1 esetben.

4.) 6q24-asszociált transiens neonatalis diabetes (TNDM) kiegyensúlyozatlan chromosoma-transzlokáció következtében

Esetismertetés

A mater III. terhességéből 1 halvaszülést, 1 élveszülést követően, a 39. gestatios héten, 2200 g-mal, per vias naturales született csecsemő családi anamnézisében halmozottan előforduló dongaláb, valamint a testvérénél illetve unokatestvérénél minor anomáliák illetve dysmorphiás jelek szerepelnek. Betegünknel dysmorphiás jeleket (pes planovalgus, ízületi kontraktúrák, progeria-szerű küllem) és fejlődési rendellenességeket (persistens foramen ovale, atrialis és ventricularis septum defectus, pyelon-tágulat) észleltünk.

Tizennyolc napos kortól tartósan magas vércukor értékek miatt insulin-kezelést kezdtünk, amelyet három hónapos korában lehetett megszüntetni. Az insulin-, a C-peptid-, és a GADA szint is szinte mérhetetlenül alacsony volt. Kilenc éves korában (2013. januárjában) ellenőrző vizsgálatokat végeztünk. Éhezési vércukorszintje normális volt, az OGTT is normális eredményt adott.

A chromosoma vizsgálat a 6. chromosoma hosszú karjának duplikációját mutatta (46 XX 13q+ apai eredetű 6q disztális szakaszának duplikációja). A jelenleg elfogadott nómenklatúra szerint, a chromosoma-aberráció korrekt, teljes leírása: 46,XX,der(13)t(6;13)(q24;q?). Ez egy, a 6-os és 13-as chromosomák hosszú karjait érintő transzlokáció következményeként jött létre.

Oligonukleotid hibridizálással (HLA tipizálás) betegünk és mindkét szülő az 1-es típusú diabetes mellitus ellen erősen védő haplotípusra (DR1*1401-DQA1*0104-DQB1*0503) nézve homozygotának bizonyult. A *KCNJ11* gén vizsgálata mutációt nem igazolt.

5.) Autoimmun szervspecifikus betegség-triászok

a.) 1-es típusú diabetes mellitus, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis

Betegünkben 2 éves korban diagnosztizáltuk az 1-es típusú diabetes mellitust, 12 évesen derült fény hypothyreosisára, amelyhez 15 évesen juvenilis rheumatoid arthritis tünetei társultak.

Genetikai vizsgálatok

A három általunk vizsgált géncsoport a HLA, a *CTLA4* és a *PTPN22* gének polimorfizmusa volt.

A HLA DR-DQ genotípust az oligonukleotida (lanatidin jelölés) hibridizációs módszerrel vizsgáltuk.

A *PTPN22* polimorfizmust (rs2476601) és a *CTLA4* polimorfizmust (rs3087243) a TaqMan allél-diszkriminációs esszével határoztuk meg a forgalmazó cég protokollja szerint.

HLA gének

Páciensünk HLA genotípusa a következő volt: DRB1*0401-DQA1*03-DQB1*0301/-(DR14)-DQB1*0503.

Nem-HLA gének

A *CTLA4* polimorfizmust illetően betegünk az AG heterozygota genotípust hordozza.

A *PTPN22* SNP vizsgálat alapján betegünk a CT heterozygota genotípust hordozójának bizonyult.

b.) 1-es típusú diabetes mellitus, Hashimoto thyreoiditis és Addison-betegség (Autoimmun polyglandularis syndroma 2)

Két gyermek esetét elemezzük, akiknél a diabetes diagnózisát követően évekkel később autoimmun pajzsmirigy- és mellékvese-betegség fejlődött ki (2-es típusú autoimmun polyendocrinopathia (APS2) (2. táblázat).

2. táblázat: Betegeink fontosabb adatai

	1. beteg	2. beteg
életkor a diabetes diagnózisának felállítása idején	2 év	3 év
életkor a pajzsmirigy autoimmunitás diagnózisának felállítása idején	8 év	11 év
életkor az Addison-kór diagnózisának felállítása idején	8 év	15 év
tünetek	fáradékonyság, hányás, hypoglycaemia hajlam, alacsony insulin-igény	bőrpigmentáció, alacsonyabb insulin-igény

c.) 1-es típusú diabetes mellitus, insulinallergia és gyulladásoos bélbetegség (IBD)

Egy 16 éves korában diagnosztizált 1-es típusú diabeteses fiúnál röviddel az insulin kezelés megkezdése után lokális, heves, allergiás bőrjelenség alakult ki. A makacs, többféle insulin készítmény alkalmazása után is megfigyelt insulinallergia ultragyors hatású insulin és antihisztamin adása után mérséklődött, majd a folyamatos, kis dózisú, subcutan insulin-infúziós pumpakezelést követően megszűnt.

Az insulinallergiával szövődött 1-es típusú diabeteses gyermekben később egy másik szervspecifikus autoimmun állapot, gyulladásoos bélbetegség, valószínűsíthetően Crohn-betegség alakult ki.

d.) Autoimmun szervspecifikus betegség-triászok rövid áttekintése

Az 3. táblázatban összefoglaltuk az általunk vizsgált „diabeteses” autoimmun triász betegeink legfontosabb epidemiológiai és klinikai jellemzőit. A táblázatból látható, hogy a diabetes - egy kivétellel - mindegyik esetben igen korai életkorban manifesztálódott, évekkal megelőzve a második illetve harmadik autoimmun betegség klinikai tüneteinek megjelenését illetve e betegségek diagnózisát.

Második betegségként három esetben is az autoimmun hypothyreosis társult a diabeteshez.

Ami a harmadik társbetegséget illeti, az Addison-kór kialakulása - amint azt az esetek leírásánál részletesen ismertettük - a diabetes és thyreoiditis együtteséhez társulva, az egyik gyermeknél a thyreoiditissel párhuzamosan és egyidőben, a másik gyermeknél csak évek múlva alakult ki.

3. táblázat: Autoimmun szervspecifikus betegség-triász

(zárójelben az életkor a manifesztáció idején)

	<i>nem</i>	<i>1. betegség</i>	<i>2. betegség</i>	<i>3. betegség</i>
1	lány	1-típusú DM (2)	Thyreoiditis (11)	Rheumatoid arthritis (15)
2a	fiú	1-típusú DM (2)	Thyreoiditis (7)	Addison betegség (7)
2b	lány	1-típusú DM (3)	Thyreoiditis (11)	Addison betegség (15)
3	fiú	1-típusú DM (16)	Insulinallergia (16)	Crohn betegség (17)

6.) Autoimmun comorbiditas és microvascularis szövődmények gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú diabeteses fiatal felnőttekben 20 éves betegségstartam után. Kérdőíves vizsgálat

Beteganyag és módszerek

Négy dél-magyarországi megyében (Baranya, Békés, Csongrád és Tolna) a gyermekdiabetológiai gondozók adatnyilvántartását felhasználva minden korábban ott gondozott, de már a felnőtt ellátásba átkerült diabetesesnek kérdőívet postáztunk.

A kétoldalas kérdőív információt kért az ismert társbetegségek (pajzsmirigy-autoimmunitás és coeliakia), diabeteses szövődmények (retinopathia, cataracta, neuropathia, nephropathia), és egyéb krónikus betegségek (pld. hypertonia) előfordulásáról.

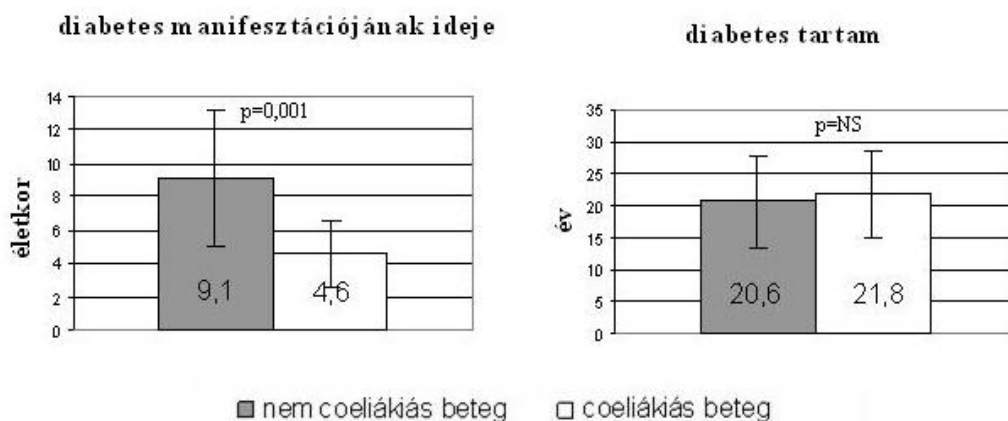
Az eredmények kiértékelését standard statisztikai módszerekkel végeztük.

Eredmények

A betegek életkora (átlag + SD) 29,4 + 6,7 év, életkoruk a diabetes diagnózisakor 8,7 + 3,4 év volt, diabetesük 20,1 + 7,0 év óta állt fenn.

Comorbiditás

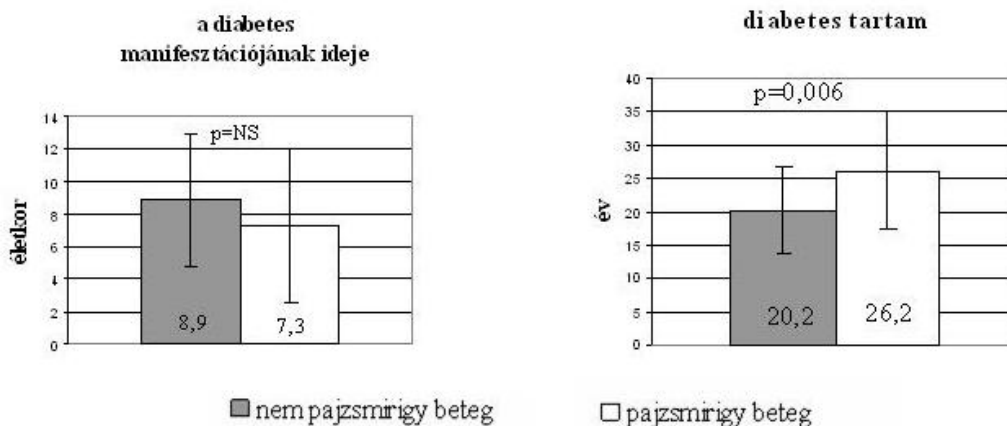
Coeliakia miatt 9 beteg (6,2%), 4 férfi és 5 nő, diétázott. A coeliakiás és a nem coeliakiás diabetesesek életkora (26,4 + 6,0 év versus 29,6 + 6,6 év) és diabetes tartama (21,8 + 6,8 év versus 20,6 + 7,1 év) hasonló volt, de a coeliakiás diabeteseseknél a diabetes szignifikánsan fiatalabb életkorban manifesztálódott (4,6 + 2,0 versus 9,1 + 4,1 év, $p = 0,001$) (4. ábra).



4. ábra: A coeliakiás betegek epidemiológiai jellemzői

11 páciens (7,6%) számolt be autoimmun pajzsmirigybetegségről, 3 férfi és 8 nő.

A pajzsmirigybetegek életkora szignifikánsan magasabb volt, mint azoké a pácienseké, akik nem szenvedtek ebben a társbetegségben (33,5 + 8,2 év versus 29,1 + 6,4 év, $p = 0,034$), és náluk a diabetes időtartama is szignifikánsan hosszabb volt (26,2 + 8,9 év versus 20,2 + 6,7 év, $p = 0,006$) (5. ábra). A diabetes manifesztálódásának idején mindkét csoport hasonló életkorú volt (7,3 + 4,7 versus 8,9 + 4,1 év).



5. ábra: A pajzsmirigy betegek epidemiológiai jellemzői

Késői szövődmények

A késői microvasculáris szövődmények és a hypertonia prevalenciáját a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: A microvascularis komplikációk és a hypertonia prevalenciája gyermekkorban diagnosztizált fiatal felnőtt diabeteses betegekben

<i>microvascularis komplikációk:</i>	<i>százalékos előfordulás</i>
- retinopathia	19,3%
- neuropathia	3,4%
- nephropathia	4,8%
<i>hypertonia</i>	16,6%

ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÉS GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

1.) Egy dunántúli (Baranya) és egy kelet-magyarországi (Békés) megyében hasonlóan találtuk a gyermekkori 1-es típusú diabetes incidenciáját és az elmúlt két évtized incidenciatrendjét. Munkánkból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy Magyarországon a gyermekdiabetes incidenciájának valamint incidenciatrendjeinek

regionális összehasonlításához a megyéknél nagyobb régiók adatainak elemzése szükséges, és az évről évre megfigyelhető ingadozás miatt az incidencia trendek megítélése csak több évtizedes megfigyelés során lehetséges.

2.) Ötéves (2006-2010) Békés megyei retrospektív vizsgálattal mértük fel a diabeteses ketoacidosis prevalenciáját és a foglaltuk össze a kezelési tapasztalatokat.

Az újonnan diagnosztizált diabeteses gyermekekben a „presentatio ketoacidosis” sajnálatosan magas prevalenciája megfelel a nemzetközi és korábbi hazai adatoknak és felhívja a figyelmet a teendőkre. Csak a laikus közönség (szülők, pedagógusok) és a nem subspecialista orvosok (iskolaorvosok, házi orvosok, házi gyermekorvosok) „érzékenyítése” révén remélhető javulás. Az iskolai és egyetemi (pedagógusok) biológiai oktatás integráns részévé kellene tenni a gyakori és krónikus gyermekbetegségek, köztük a diabetes tüneteinek tanítását. További javulást hozhatnak ismeretterjesztő előadások, a tüneteket bemutató poszterek (piktogramok), és média-kampányok is, amelyek hatásosságát külföldi példák bizonyítják.

A már gondozott diabeteses gyermekek DKA prevalenciájára vonatkozóan (5,1%) - tudomásunk szerint első hazai populációs vizsgálatként szolgáltatunk adatot.

3.) Az ezredfordulót követő első évtized adatait feldolgozva - hazánkban elsőként írtuk le - a pregestatio és gestatio diabeteses anyák újszülöttjeiben az anyai diabetes magzati és újszülöttkori következményeit.

Adataink, megerősítve a nemzetközi megfigyeléseket, a foetalis macrosomia, a fejlődési rendellenességek és az adaptációs zavarok gyakori előfordulásáról számolnak be és felhívják a figyelmet a további teendőkre.

A komplikációk, amelyek a diabetesszel hozhatók összefüggésbe, optimális terhességi diabetes-gondozással - elméletileg - megelőzhetők. Szorosabb preconceptionalis glycaemiás kontrol és a normoglycaemiához közeli vércukorszinteket biztosító terhesség alatti gondozástól remélhető a magzati és perinatalis szövődmények csökkenése.

4.) Egy transiens neonatalis diabeteses újszülött betegünkben a jellegzetes dysmorphic tünetek és a családvizsgálat alapján elvégzett karyotípus meghatározás a 6. chromosoma hosszú karjának duplikációját igazolta (46 XX 13q+). Minden bizonnyal

az ebből adódó résztöbbség, az itt lokalizálódó gén (*PLAGLI* - pleiomorphic adenoma gene-like 1) overexpressziója miatt fejlődött ki a diabetes.

5.) Három genetikai polimorfizmus vizsgálatával elsőként írtuk le az 1-es típusú diabetes - autoimmun thyreoiditis - juvenilis rheumatoid arthritis szervspecifikus autoimmun-triász genetikai hátterét és egy kevésbé ismert baktérium, a *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), potenciális aetiopathogenetikai szerepét. Ebben a triászban már a korai életkorban kialakult a diabetes és további két szervspecifikus autoimmun betegség annak ellenére, hogy a gyermek „protektív” HLA genotípus hordozója. A vizsgált két nem-HLA gén SNP polimorfizmusa hozzájárulhatott mind a diabetes, mind a thyreoida autoimmunitás és a rheumatoid arthritis kialakulásához.

6.) Két 1-es típusú diabetes - thyreoidea autoimmunitás - Addison kór triász (APS2) eset klinikai elemzésével első között hívtuk fel a figyelmet arra, hogy a thyreoidea autoimmunitással társuló gyermekkori diabetesben jelentősen megnő a mellékvese-elégtelenség rizikója. Rendszeres szűrővizsgálatok (ACTH, cortisol, autoantitestek) szükségese az életveszélyes comorbiditas korai felismerése érdekében.

7.) Elsőként írtuk le az 1-es típusú gyermekkori diabetes - insulinallergia - Crohn betegség asszociációt és esetleírásunkkal megerősítettük azt az irodalmi megfigyelést, hogy a folyamatos subcutan insulin-infúziós kezelés hatékonyan alkalmazható az insulinallergia kezelésére.

8.) Magyarországon elsőként mértük fel (kérdőíves vizsgálattal) a gyermekkorban manifesztálódó 1-es típusú diabetes 20 éves fennállása után a comorbiditas és a microvascularis szövődmények valamint a hypertonia prevalenciáját. Vizsgálatunk viszonylag nagy betegpopulációt felölelve, négy dél-magyarországi megyében történt, több évtizedes diabetológiai tradícióval rendelkező gondozóközpontokban és a területen élő teljes gyermek diabeteses populációt („population-based”) bevonta a vizsgálatba. Megfigyelésünk szerint a diabetes korai manifesztációja növeli a coeliakia rizikóját, a diabetes-tartam növekedésével pedig az autoimmun thyreoidea comorbiditas veszélye fokozódik. A neuropathia és a nephropathia prevalenciáját 20 éves betegségtartam után viszonylag alacsonynak találtuk.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

H. Nagy, K., Abdulrahman, A., Hermann, R., Soltész, Gy., Sipos, P.: Neonatalis diabetes és kromoszóma többlet együttes előfordulása.

Gyermekgyógyászat, 2006, 1, 71-76.

Bódi, P., H. Nagy, K., Vincze, M., Sipos, P.: A Crohn-betegség extraintestinalis manifesztációinak jelentősége.

Gyermekgyógyászat, 2006, 3, 321-325.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Ritka etiológiájú krízis állapot 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek.

Diabetológia Hungarica, 2008, 3, 27-32.

H. Nagy, K., Urbancsok, J., Nyeste, M., Sipos, P.: Három szervspecifikus autoimmun betegség társulása.

Gyermekgyógyászat, 2008, 4, 239-243.

H. Nagy, K., Sipos, P.: Hyperozmoláris hyperglykaemiás szindróma esetismertetése

Gyermekgyógyászat, 2009, 4, 165-167.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Madácsy, L., Soltész, Gy.: Type 1 diabetes associated with Hashimoto's thyroiditis and juvenile rheumatoid arthritis: a case report with clinical and genetic investigations.

Pediatric Diabetes, 2010, 11, 579-582.

IF:2,628

H. Nagy, K., Bódi, P., Soltész, Gy., Sipos, P.: 1-es típusú diabetes mellitus, inzulinallergia és gyulladásoos bélbetegség.

Gyermekgyógyászat, 2011, 3, 115-118.

H. Nagy, K., Erhardt, É., Kozári, A., Soltész, Gy.: 1-es típusú diabetes és mellékvese-elégtelenség esetei.

Gyermekgyógyászat, 2012, 3, 101-104.

H. Nagy, K., Rózsai, B., Kürti, K., Rippl, I., Erhardt, É., Pákozdi, V. E., Czvenitsné Á. Á., Soltész, Gy.: Autoimmun komorbiditás és microvasculáris szövödmények gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú diabeteses fiatal felnöttekben 20 éves betegségstartam után.

Orvosi Hetilap, 2012, 6, 222-226.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Varga, R., Szabó, E., Soltész, Gy.: Antropometriai jellemzők, foetalis és perinatalis szövödmények diabeteses anyák újszülötteiben.

Orvosi Hetilap, 2013, 5, 172-177.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ABSZTRAKTOK

H. Nagy, K., Bódi, P., Sipos, P.: Type 1 diabetes mellitus - Inzulinallergia - Crohn's disease.

Pediatric Diabetes, 2010, 11 (Suppl.14), 86.

IF:2,628

H. Nagy K., Pomucz J., Szabó E.: Gestatio diabeteses szövődményű terhességekből született újszülöttek adatainak feldolgozása.
Diabetologia Hungarica, 2006, (Supp.1), 55.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Ritka etiológiájú krízis állapot 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek.
Diabetologia Hungarica, 2008, (Supp.1), 90.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Madácsy, L., Soltész, Gy.: Szervspecifikus betegség-tiász: 1-es típusú diabetes, hypothyreosis és rheumatoid arthritis. Klinikai és genetikai vizsgálatok
Diabetologia Hungarica, 2010, (Supp. 1), 176.

H. Nagy, K., Erhardt, É., Kozári, A., Soltész, Gy.: 1-es típusú diabetes és mellékvese-elégtelenség esetei.
Diabetologia Hungarica 2012, (Supp. 1), 126.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ELŐADÁSOK

H. Nagy, K., Kolozsi, A., Sipos, P.: Diabeteses krízis állapotok - esetismertetések.
A Magyar Gyermekegyógyászati és Intenzív Terápiás Társaság Országos Kongresszusa
Visegrád, 2006, április 21-22.

H. Nagy, K.: Szénhidrát anyagcsere zavar előfordulása kórházunk pathológiás újszülött és koraszülött osztályának beteganyagában.
Juhász Károly emlékülés
Gyula, 2006, december 14.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Szabó, E.: Gestatio diabeteses szövődményű terhességekből született újszülöttek adatainak feldolgozása.
A Magyar Diabetes Társaság XVIII. Országos Kongresszusa
Tihany, 2006, április 20-23.

H. Nagy, K., Sipos, P.: Nonketoticus hyperosmolaris diabeteses coma esetismertetése (Hyperosmolaris hyperglykaemiás szindróma).
A Magyar Gyermekegyógyászati Társaság és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Gyula, 2006, szeptember 22-23.

H. Nagy, K., Mózes, K., Vincze, M.: Diabetes mellitus - inzulinallergia - Crohn betegség.
A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság Kongresszusa
Gyula, 2006, május 25-27.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Szabó, E.: Gestatio diabeteses szövődményű terhességek neonatológiai vonatkozásai osztályunk öt éves beteganyagában.
A Magyar Gyermekegyógyászati Társaság Országos Nagygyűlése
Siófok, 2006, október 5-7.

Máté, Cs., H. Nagy, K., Sipos, P.: Autoimmun polyendocrinopathia syndroma.
Fiatal Gyermekgyógyászok Országos Kongresszusa
Miskolc, 2007, március 23-25.

H. Nagy, K.: Intenzív ellátást igénylő polyglanduláris syndroma.
A Magyar Gyermekeszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Országos Kongresszusa
Visegrád, 2007, május 10-12.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Ritka háttérű krízisállapot 1-típusú diabetes mellitus miatt gondozott gyermekben.
A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlés
Székesfehérvár, 2007, május 24-26.

H. Nagy, K., Nyeste, M., Sipos, P.: Három szervspecifikus autoimmun betegség társulása.
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Kőszeg, 2007, október 26-27.

H. Nagy, K., Nyeste, M., Sipos, P.: Három szervspecifikus autoimmun betegség társulása
Juhász Károly Tudományos Ülés
Gyula, 2008, március 6.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Ritka etiológiájú krízisállapot 1-es típusú diabetes mellitus miatt gondozott gyermeknél.
A Magyar Diabetes Társaság XIX. Országos Kongresszusa
Tihany, 2008, április 17-20.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Crisis with a rare etiology in 1-type diabetes child.
Europaediatrics, 2008.
Isztambul, 2008, június 14-17.

H. Nagy, K., Gyűrűs, É., Kozári, A., Kürti, K., Román, F., Erhardt, É., Fekete, G., Lovászi, É., Somlai, R., Molnár, Gy., Soltész, Gy.: Az 1-es típusú gyermekkori diabetes komperatív epidemiológiája Baranya és Békés megyében (1999-2007).
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Kiskőrös, 2008, október 17-18.

H. Nagy, K., Máté, Cs., Sipos, P.: Crisis with a rare etiology in 1-type diabetes child.
VIII International Pediatric Meeting Croatian - Hungarian - German,
Kloster Johannisberg/Rheingau, 2009, június 12-14.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegség-triász: 1-es típusú diabetes, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis társulása. Klinikai és genetikai vizsgálatok.
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Gödöllő, 2009, november 12-13.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegség-triász: 1-es típusú diabetes, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis társulása. Klinikai és genetikai vizsgálatok.

A Magyar Diabetes Társaság XX. Országos Kongresszusa
Tihany, 2010, április 22-25.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegség-triász: 1-es típusú diabetes, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis társulása. Klinikai és genetikai vizsgálatok.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése
Békéscsaba, 2010, május 21-22.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Varga, R., Szabó, E.: Pregestatiós és gestatiós diabetesszel szövődött terhességek neonatológiai vonatkozásai osztályunk öt éves beteganyagában.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlés
Esztergom, 2010, szeptember 23-25.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegség-triász: 1-es típusú diabetes, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis társulása. Klinikai és genetikai vizsgálatok.

Réthy Pál Kórház Tudományos Ülése
Békéscsaba, 2010.

H. Nagy, K., Bódi, P., Sipos, P.: Type 1 diabetes mellitus-Insulin allergy?-Crohn's disease - case presentation.

ISPAD 2010
Buenos Aires, 2010, október 27-30.

H. Nagy, K., Lukács, K., Sipos, P., Hermann, R., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegség-triász: 1-es típusú diabetes, Hashimoto thyreoiditis és juvenilis rheumatoid arthritis társulása. Klinikai és genetikai vizsgálatok.

Juhász Károly Emlékülés
Gyula, 2010, december 16.

H. Nagy, K., Sipos, P., Soltész, P.: Autoimmun organ-specific triads in diabetic children.

Europaediatrics 2011
Bécs, 2011, június 23-26.

H. Nagy, K., Sipos, P., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegségtriászok diabéteszes gyermekekben.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlés
Pécs, 2011, szeptember 1-3.

H. Nagy, K.: Pregestatiós és gestatiós diabetesszel szövődött terhességek neonatológiai vonatkozásai. - Diabetes és terhesség-kerekasztal

VII. Kelet-magyarországi Diabétesz Hétvége
Szolnok, 2011, szeptember 30 - október 1.

H. Nagy, K., Rózsai, B., Soltész, Gy. és mtsai: Co-morbiditás és szövődmények gyermekkorban manifesztálódó diabetesben 20 éves betegségstartam után. Kérdőíves vizsgálat.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Hódmezővásárhely, 2011, október 14-15.

Pomucz, J., Párducz, L., H. Nagy, K., Varga, R.: Gestatio diabetes mellitus szülészeti neonatológiai és diabetológiai vonatkozásai.
Magyar Nőorvos Társaság Délkelet-Magyarországi Szekciójának XXXII. Kongresszusa
Gyula, 2011, október 14-15.

H. Nagy, K., Erhardt, É., Kozári, A. és mtsai: 1-es típusú diabétesz és mellékvese elégtelenség esetei.

A Magyar Diabetes Társaság XXI. Országos Kongresszusa
Tihany, 2012, április 12-15.

H. Nagy, K., Erhardt, É., Kozári, A. és mtsai: 1-es típusú diabétesz és mellékvese elégtelenség esetei.

ENDOPED 2012
Pécs, 2012, április 20-21.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Varga, R., Szabó E., Soltész Gy.: Diabéteszes anyák újszülöttjei. Antropometriai jellemzők, foetalis és perinatalis szövődmények. 10 éves retrospektív vizsgálat diabéteszes anyák újszülöttjeiben.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlés
Tapolca, 2012, szeptember 6-8.

H. Nagy, K., Pomucz, J., Varga, R., Szabó E., Soltész Gy.: Diabéteszes anyák újszülöttjei. Antropometriai jellemzők, foetalis és perinatalis szövődmények. 10 éves retrospektív vizsgálat diabéteszes anyák újszülöttjeiben.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Debrecen, 2012, november 16-17.

H. Nagy, K., Sipos, P., Urbancsok, J., Bódi, P., Kozári, A., Erhardt, É., Soltész, Gy.: Szervspecifikus autoimmun betegségtriászok

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülés
Kecskemét, 2013, április 19-20.

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

H. Nagy, K., Sipos, P.: Cefalosporinokkal a betegek jobb életminőségéért.
Medicus Universalis, 2003, 4, 163-166.

H. Nagy, K.: Korszerű antibiotikum terápiában szerzett tapasztalataink felső légúti infekciókban.

Háziorvos Továbbképző Szemle, 2008, 9, 10-13.

Lányi, É., Kozári, A., Erhard, É., H. Nagy, K., Soltész, Gy.: A becsült átlagos glukózkoncentráció és a hemoglobin A1c közötti összefüggés 1-es típusú diabeteses gyermek esetében: használhatók-e a populációs egyenletek?
Diabetológia Hungarica, 2012, 1, 59-62.

EGYÉB ELŐADÁSOK

H. Nagy, K.: Singulair-rel szerzett tapasztalatok asthma bronchialeban.
Megyei Gyermekgyógyász Továbbképző Tudományos Ülés
Békéscsaba, 2006.

H. Nagy, K.: A csontos mellkasfal rendellenességeinek és megbetegedéseinek pulmonológiai következményei.
Réthy Pál Kórház Tudományos Ülése
Békéscsaba, 2006.

Blatnyiczky, L., H. Nagy, K., Niederland, T., Román, F., Soós, A.: A diabeteses gyermekek táboroztatásának időszerű kérdései. - Kerekasztal megbeszélés
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Gyula, 2006, szeptember 22-23.

H. Nagy, K.: A leukotrién-antagonisták szerepe a gyermekkori asthma bronchialében.
Megyei Gyermekgyógyász Továbbképző Tudományos Ülés
Békéscsaba, 2006.

H. Nagy, K.: Pumpakezeléssel szerzett tapasztalataink betegeink körében.
Réthy Pál Kórház Tudományos Ülése
Békéscsaba, 2006.

H. Nagy, K.: SINGULAIR-rel szerzett saját tapasztalataim.
Országos Gyermektüdőgyógyász Továbbképző Tudományos Ülés
Zalakaros, 2006.

H. Nagy, K., Danyi, J., Gellén, B., Sipos, P.: Újszülöttkori hyperthyreosis.
Endoped
Szeged, 2006, május 21-22.

Kollák, Z., H. Nagy, K., Sipos, P.: Idiopathiás thrombocytopenia ritka esete.
Fiatal Gyermekgyógyászok Országos Kongresszusa
Miskolc, 2007. március 23-25.

H. Nagy, K.: Tartós otthoni gépi lélegeztetés (Referátum).
A Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése
Gyula, 2007, április 27-28.

H. Nagy, K.: III. generációs antihisztaminok klinikai jelentősége.
A Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése
Gyula, 2007. április 27-28.

H. Nagy, K.: Inzulinpumpa kezelés és társult betegségek.

Roche Szakdolgozói Pumpa-Akadémia II.

Siófok, 2007, május 18-19.

H. Nagy, K.: Tartós otthoni gépi lélegeztetés

A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság

Gyermektüdőgyógyász Szekciójának Tudományos Ülése

Győr, 2007, november 8-10.

Máté, Cs., H. Nagy, K., Gácser, M., Takács, T., Sipos, P.: Meghal(hat)ok én is?

Fiatal Gyermekgyógyászok Országos Kongresszusa

Pécs, 2008, március 28-30.

H. Nagy, K.: A testmozgás és a sport szerepe a diabetes mellitusban.

I. Novo Diabetológiai Nővér Továbbképzés

Visegrád, 2008, április 4-6.

H. Nagy, K., Fierpasz, Zs., Gácser, M., Bódi, P., Máté, Cs., Sipos, P.: Intenzív ellátást igénylő pszichiátriai krízisállapotok Gyermekintenzív-részlegünkön.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlés

Szeged, 2008, április 24-26.

H. Nagy, K.: Szubkután inzulinpumpa kezeléssel szerzett tapasztalataink betegeink köréből.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése

Baja, 2009, május 8-9.

H. Nagy, K.: Szubkután inzulinpumpa kezelés gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitusban.

Jász-Nagykun-Szolnok megyei Gyermekgyógyász Továbbképző Tudományos Ülés

Szolnok, 2009, szeptember 23.

H. Nagy, K.: Tartós otthoni gépi lélegeztetés.

Juhász Károly Emlékülés

Gyula, 2009, december 10.

H. Nagy, K.: Inzulinpumpa kezelés a gyermekgyógyászati gyakorlatban.

Inzulin Pumpa Terápiás Oktató Munkatárs (SUBITO) Akkreditált felnőttképzési program

Miskolc, 2010, április 16-17.

H. Nagy, K.: A serdülőkori diabetes sajátosságai.

Novo Nordisk továbbképzés

Kecskemét, 2010, június 11-12.

H. Nagy, K.: Szubkután inzulinpumpa kezelés gyermekkori 1-es típusú diabetes mellitusban.

Juhász Károly Emlékülés

Gyula, 2011, március 31.

*Soltész, Gy., H. Nagy, K.: Diabetológia és pulmonológia (referátum).
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság
Gyermektüdőgyógyász Szekciójának Tudományos Ülése
Gyula, 2011, november 3-5.*

*H. Nagy, K.: Hypoglycaemia, mint a kezelés kolonca.
NovoNordisk Hungaria Kft. Szimpózium
A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság
Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése
Debrecen, 2012, november 16-17.*

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok mentoromnak, Dr. Soltész Gyula professzor úrnak, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola programvezetőjének. Soltész Gyula professzor nagylelkűen megosztotta velem azt az ismeretanyagot, amit pályája során felhalmozott. Folyamatos támogatása, inspirációja és biztatása nélkül nem jöhetett volna létre az értekezés. Tanácsai többször átlendítettek egy-egy holtpontra, nemcsak a jelen értekezés megírásakor, hanem a mindennapi életben is. Tanáromként, mentoromként és barátomként tekintek rá, és mindent nagyon köszönök Neki.

Köszönet illeti azokat a kollégákat, akik az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatokban részt vettek, és akik a publikációkban társszerzőként szerepelnek.

Hálás vagyok a megfigyelésekben szereplő pácienseknek és az őket gyógyító, gondozó orvosoknak és szakdolgozóknak.

Köszönettel tartozom első főnökömnek, Dr. Márkus Vera főorvos asszonynak, aki pályámat a gyermekdiabetológia felé terelte. Sokat fáradozott azért, hogy osztályunk legyen a megye gyermekdiabetológia központja. Folyamatosan biztatott, bátorított. Jól esett, hogy hitt bennem, remélem, ezt a dolgot elfogadja hálám jeléül.

Köszönet illeti jelenlegi főnökömet, Dr. Sipos Péter főorvos urat is, aki mindig, minden körülmények között támogatásáról biztosított, és olyan munkafeltételeket teremtett számomra, amelyek mellett a tudományos munkát is zavartalanul végezhettem.

Köszönök mindent a gyermekdiabetológia centrum dolgozóinak is, Seresné Szabó Ágnes dietetikusnak, Stégermájer Mónika és Szabó Edit diabetológiai szakasszisztenseimnek. Köszönöm, hogy gyakorlati tapasztalataikkal, lelkiismeretes munkájukkal, folyamatos támogatásukkal nemcsak az én munkámat könnyítették meg, hanem a gyermekdiabetes gondozók országosan elismert jó hírét is megalapozták.

Köszönöm a Pándy Kálmán Megyei Kórház Gyermekosztálya orvosainak és nővéreinek megértését, érdeklődését és a sok biztatást, amivel hozzájárultak ahhoz, hogy ez az értekezés megszülethessen.

Hálás vagyok Pákozdiné Vajda Erikának, aki a szöveg gondozásában volt a segítségemre. Nagy terhet vett le a vállamról.

A legnagyobb tisztelettel adózom Édesanyámnak és Édesapámnak, akik lehetővé tették, hogy tanulhassak, és az évek során mindig biztosították számomra, a családom számára a szeretetteljes háttérrel.

Köszönöm gyerekeimnek, Árpádnak és Attilának, hogy türelemmel viselték ezt az időszakot, hiszen minden egyes órát, amit a tudományos munkával töltöttem, tőlük vettem el. Igyekszem bepótolni minden percet.

Azt mondják, minden sikeres férfi mögött áll egy nő. Nekem az a szerencsém, hogy bebizonyosodott: fordítva is működik. Árpád, a férjem, a barátom, minden értelemben társam immáron húsz éve úgy vezényli a család életét a háttérben, hogy én, amikor

szükséges, teljes emberként a munkámra koncentrálhassak. Csak remélhetem, hogy tudja: minden pillanatban hálás vagyok ezért.

Köszönetet mondok Molnár Györgyné főtanácsosnak, a KSH munkatársának, aki a háttérnépességi adatokat bocsájtotta rendelkezésemre.

A Magyar Diabetes Társaság PhD ösztöndíjjal, a Békés megyei Képviselőtestület „Növekedésorientált Gazdaságfejlesztési Programjának” keretén belül támogatta a vizsgálatokat, illetve az értekezés elkészítésével kapcsolatos kiadásokat.

Dr. Thomas Dow, a Wisconsini Egyetem kutatója végezte páciensünk és hozzátartozói vérmintáiból a *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) vizsgálatokat.

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND GENETIC OBSERVATIONS
IN CHILDREN AND YOUTH WITH TYPE 1 DIABETES

PhD Thesis

Katalin H. Nagy M.D.

University of Pécs, Faculty of Medicine



Pécs

2013

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND GENETIC OBSERVATIONS
IN CHILDREN AND YOUTH WITH TYPE 1 DIABETES

PhD Thesis

Katalin H. Nagy M.D.

Head of doctoral school: Prof. Sámuel Komoly M.D., Ph.D, DSc

Program leader: Prof. Gyula Soltész M.D., Ph.D, DSc

Supervisor: Prof. Gyula Soltész M.D., Ph.D, DSc

University of Pécs, Faculty of Medicine

Pécs

2013

INTRODUCTION

1.) The incidence of childhood type 1 diabetes has been increasing for decades (International and Hungarian registries) and type 1 diabetes has now become one of the most common chronic diseases in the Pediatric age group. The incidence in Hungary was 20 new cases per 100.000 children per year in 2011, which translates to a prevalence of 0.16 %. In other words, one out of every 600 children under the age of 15 years in Hungary has diabetes. There are large differences in incidence among continents and countries, the variation within Europe is tenfold. There are some reports of regional differences within countries, as well.

2.) In a large proportion of children, diabetes is diagnosed late, in a ketoacidotic state (presentation ketoacidosis), which is the main cause of hospitalisation and early mortality.

3.) There are two major forms of diabetes during pregnancy. Gestational diabetes (GDM) is caused by relative insulin deficiency and develops during pregnancy, pregestational diabetes (PGDM) is the insulin-deficient type 1 diabetes presented before pregnancy. Both forms can be harmful to the fetus and the newborn requires special attention. Despite improvements in the care of pregnant women with diabetes, there are reports of increased prevalence of congenital malformations and disturbances of postnatal adaptation. Systematic studies over the last 15 years are lacking Hungary.

4.) Autoimmune type 1 diabetes presents more and more frequently at a younger age. However, neonatal diabetes and diabetes in young infants are not autoimmune in origin.

5.) It is generally accepted, that type 1 diabetes develops in genetically susceptible individuals as a result of a beta-cell damaging autoimmune process initiated by environmental factors. The genetic background and the pathomechanism, however, is not fully delineated. In some patients, type 1 diabetes can be associated with other organ-specific autoimmune conditions. The clustering of organ-specific autoimmune diseases in the same patient suggests shared common susceptibility pathways that eventually lead to the sequential development of these individual conditions. The clinical and genetic studies of such patients can contribute to our understanding of the etiology and pathomechanism.

6.) The new insulins and novel delivery devices combined with blood glucose monitoring and patient education have considerably improved life expectancy, but glycaemic control is still

far from satisfactory in a large proportion of diabetic children, which increases the risk of micro- and macrovascular complications. Most of these complications develop after decades of diabetes duration and therefore not readily amenable to pediatric investigation. In Hungary, there are no data whatsoever on the prevalence of diabetic complications in young adults with diabetes diagnosed in the pediatric age group.

AIMS

- 1.) Comparative analysis of incidence and incidence trends (1989-2011) in a western and eastern region of Hungary (county of Baranya and Békés) with similar geographical and population size.
- 2.) Analysis of patients with diabetic ketoacidosis (DKA) during a five year period (2006-2010) in county Békés.
- 3.) Study of the prevalence of the disturbances of postnatal adaptation and congenital malformations during a 10 year period (2001-2010) of infants of mothers with gestational and pregestational diabetes.
- 4.) Case study and genetic investigations in an infant with transient neonatal diabetes.
- 5.) Phenotypic description, genetic investigation and therapeutic experience in three uncommon cases of autoimmune diabetes triads.
- 6.) Investigation of co-morbidity, micro- and macrovascular complications in young adults after an average diabetes duration of 20 years in four counties of Southern Hungary.

RESULTS

1.) Comparative incidence of childhood type 1 diabetes in county Baranya and Békés (1989-2011)

Case-material and methods

The database of the National Childhood Diabetes Registry and the hospital records were used. Incidence rate was calculated by standard epidemiological methods.

Results

The yearly incidence during the period 1989-2011 is depicted in *Figure 1*.

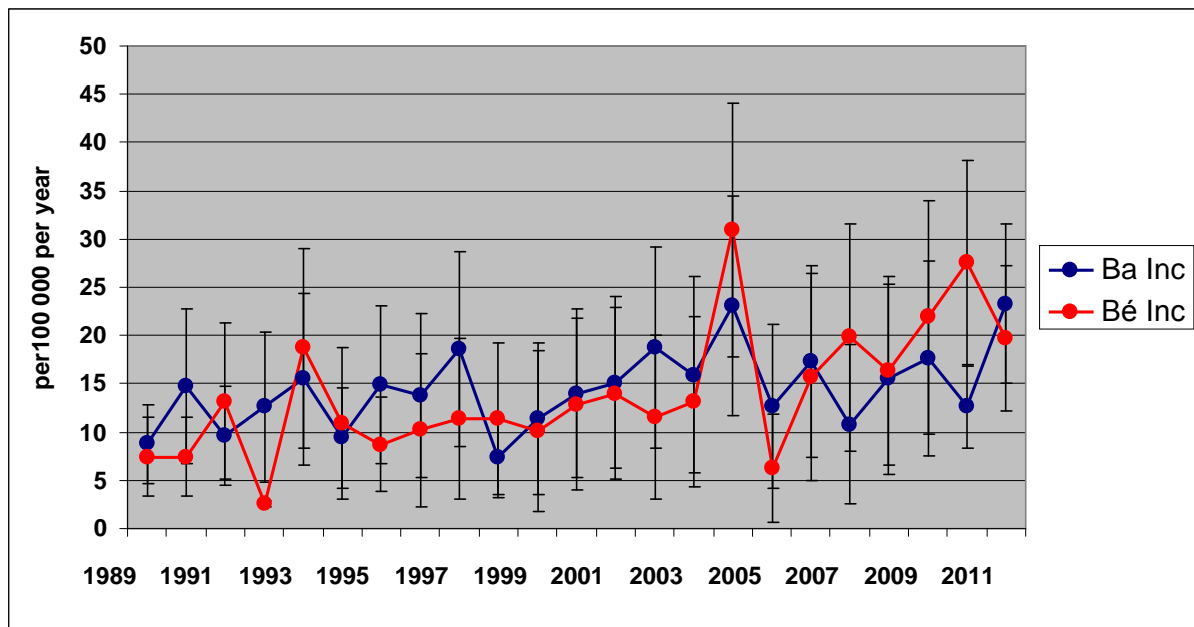


Figure 1. The incidence of childhood (0-15 year) type 1 diabetes (cases per 100.000 per year) in county Baranya and Békés (1989-2011). Mean and 95% confidence intervals (Ba = Baranya, Bé = Békés)

The incidence-rate was similar in both counties in most years. There are differences in some years, but the figures are not statistically significant.

The year to year fluctuation is considerable, but the increasing trend over two decades is obvious, the incidence more than doubled over the last 23 years.

2.) Diabetic ketoacidosis (DKA) (2006-2010)

Case-material and methods

Case histories of children admitted for DKA during 2006 and 2010 were analysed.

Results

Epidemiological data:

Presentation ketoacidosis

During the five year period, 49 new cases of diabetes was diagnosed and 12 children presented with DKA, which corresponds to a prevalence of 25 %.

Ketoacidosis in insulin-treated children

There were 27 episodes of DKA between 2006 and 2010 in insulin-treated patients in our care. Considering the total number of cases in our clinic, this translates to a yearly frequency of 5.1 %.

Management of DKA:

Both groups (presentation DKA versus insulin-treated group, respectively) demonstrated gross hyperglycaemia (mean blood glucose 33.9 ± 9.8 mmol/l and 27.8 ± 6.5 mmol/l and severe ketoacidosis (pH 7.06 ± 0.13 and 7.12 ± 0.13).

The children were treated according to the protocol of our intensive care unit and for the analysis of treatment, the biochemical parameters of the two groups were combined.

Blood glucose decreased with a rate of 0.95 mmol/hour during the first 12 hours and with a rate of 0.45 mmol/l thereafter. The mean pH increased from 7.12 to 7.29 over the first 12 hours and reached the normal range at the end of the first day of treatment.

3.) Infants of diabetic mothers. Anthropometry, fetal and neonatal complications

Methods

Hospital documentation of infants of diabetic mothers admitted in the neonatal unit between 2001 and 2010 were retrospectively analysed.

Results

During the 10 year period, 398 of the 11731 pregnancies (3.4%) were complicated with diabetes. 375 mothers (94.3%) had gestational and 23 (5.7%) had pregestational diabetes. 32% of the infants were transferred to the neonatal unit.

Neonatal anthropometry (Figure 2)

Neonatal macrosomia (birth weight > 90 centile) was observed in one fifth of the infants.

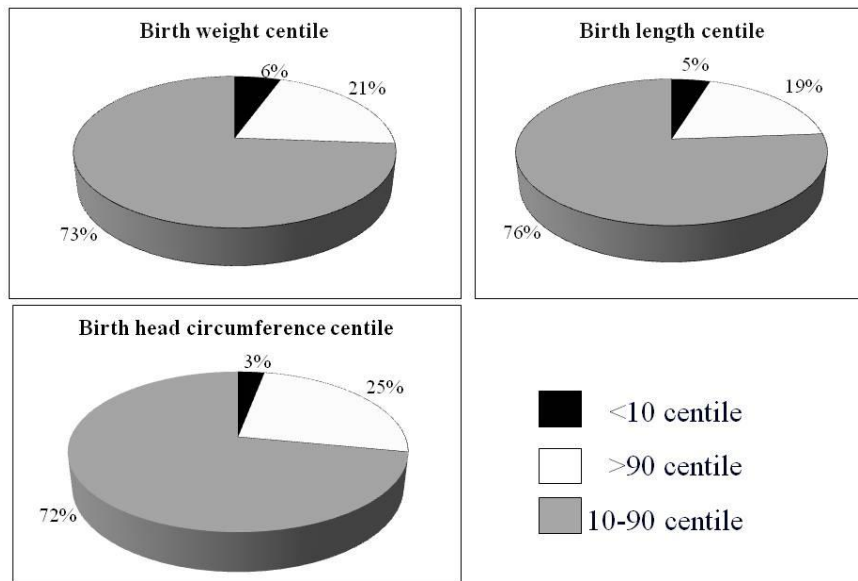


Figure 2. Main anthropological characteristics

Neonatal complications (Figure 3)

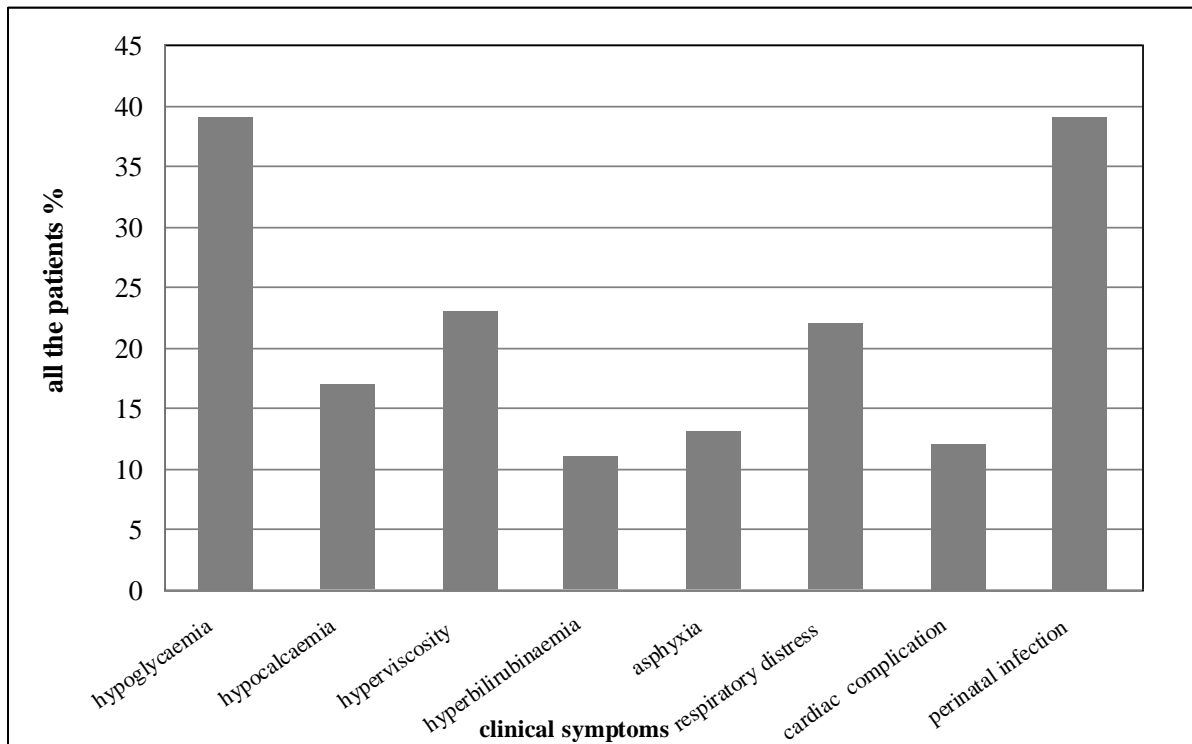


Figure 3. Disturbancies of postnatal adaptation

Hypoglycaemia (blood glucose < 2.6 mmol/l) developed in 39% of newborns, in the majority of the cases within the first 8 hours. Hypoglycaemia was symptomatic in 55 % of the infants. Hypocalcaemia was observed in 17%, hyperviscosity in 23%, hyperbilirubinaemia in 32%, respiratory distress syndrome and/or transient tachypnoe in 22% and cardiac complications in 13% of the cases. 10% of the babies suffered from birth injuries.

Congenital malformations (Table 1)

Congenital anomalies were seen in 17% of the cases, severe malformations were present in 5 (4%) infants: ventricular septal defect requiring surgery (3 cases), bilateral cheilognathopalatoschisis (1 case), VACTERL association (1 case).

Table 1. Congenital malformations

<i>congenital malformations</i>		<i>number of cases</i>
<i>cardiovascular</i>	atrial septal defect	7
	ventricular septal defect	5
<i>renal</i>	Multicystic kidney	1
	Pyelectasy	3
	Duplex kidney	1
<i>orofacial clefts</i>	Cheilognathopalatoschisis	1
<i>skeletal</i>	Polydactyly.	1
<i>multiplex</i>	VACTERL	1
<i>syndrome</i>	Klippel-Feil	1
<i>other</i>	Hygroma of the neck	1

4.) 6q24-associated transient neonatal diabetes (TNDM) with unbalanced chromosome-translocation

Transient neonatal diabetes in a young infant was associated with a dysmorphic phenotype (pes planovalgus, joint contractures and progeria-like appearance) and congenital abnormalities (dilated renal pelvis, persistent foramen ovale, atrial and ventricular septal defect). The karyotype showed an unbalanced chromosome anomaly disorder, a paternally inherited duplication of the 6q chromosome region (46,XX,der(13)t(6;13)(q24;q?). Based on the available published data it is likely, that this chromosome anomaly has caused this complex phenotype.

5.) Autoimmune organ-specific triads

Three uncommon pediatric cases are presented, in which type 1 diabetes was associated with two other organ-specific autoimmune/allergic conditions. The clinical phenotype, the sequential development of the individual diseases, the therapy and finally some molecular genetic studies are discussed.

a.) Type 1 diabetes, Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis

The clinical phenotype of an unusual triad is described with sequential development of organ-specific autoimmune diseases starting with type1 diabetes at age of 2 yr followed by thyroid autoimmunity and finally by juvenile rheumatoid arthritis. The patient had a hitherto unpublished genotype of the HLA class II genes /HLA DRB1*0401-DQA1*03-DQB1*0301/(DR14)-DQB1*0503/, which is reported to be a protective genotype in the Hungarian population. The child was a heterozygote (AG) for the *CTLA4* gene and a heterozygote (CT) for the *PTPN22* gene.

b.) Type 1 diabetes, hypothyroidism and Addison's disease

Two cases are described in whom first type 1 diabetes developed, which was followed by autoimmune thyroiditis (hypothyroidism) and adrenal insufficiency, prompting the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS2) (*Table 2*). Retrospectively, Addison's

disease could have been suspected by the symptoms, the frequent hypoglycemia and unexplained decrease in insulin requirement in case 1, in whom diagnosis was made during an Addisonian crisis. Increased skin pigmentation suggested diagnostic tests in case 2, who remained well under hormone replacement therapy for years, but suddenly died under unknown circumstances, possibly due to an Addisonian crisis.

Table 2. Patient data

	<i>1. patient</i>	<i>2. patient</i>
age at the time of diabetes diagnosis	2 year	3 year
age at the time of thyroid autoimmunity diagnosis	8 year	11 year
age at the time of Addison's disease diagnosis	8 year	15 year
symptoms	fatigue, susceptibility to hypoglycaemia, low insulin need	skin pigmentation, low insulin need

c.) Type 1 diabetes, insulin allergy and Crohn's disease

A 14-year-old boy with type 1 diabetes mellitus developed progressive allergic skin reactions to insulin. Similar skin reactions developed after using other available brands of insulin. He had eosinophilia and high total IgE level. Inhalative and food specific IgE were negative. The Prick skin test, the Hungarian standard intradermal test, the intradermal skin tests with Novo allergy kits and the LTT were all negative. In an attempt to desensitize the patient, we introduced a rapid acting insulin analogue regimen consisting of five small premeal bolus injections of insulin aspart. This resulted in some, but still unsatisfactory improvement, which prompted us to start treatment with continuous subcutaneous insulin administration using a portable pump. The small basal infusion rate served as a kind of desensitization and the allergic skin reactions gradually disappeared. Unexpectedly, a few weeks later, he developed periproctal abscess. The subsequent gastrointestinal and immunological investigations suggested inflammatory bowel disease, possibly Crohn's disease and appropriate treatment was started.

d.) Overview of autoimmune organ-specific triads

Table 3 summarises the clinical and epidemiological characteristics of the triads. Diabetes (with one exception) manifested early in life predating the other autoimmune diseases with years.

The second condition was autoimmune hypothyroidism in three cases of the triads. Finally, Addison's disease developed as a third condition coinciding with the manifestation of hypothyroidism in one child and many years later in another one.

Table 3. Autoimmune organ-specific triads

(the age at manifestation in brackets)

	<i>sex</i>	<i>1. disease</i>	<i>2. disease</i>	<i>3. disease</i>
1	girl	Type 1 diabetes (2)	Thyreoiditis (11)	Rheumatoid arthritis (15)
2a	boy	Type 1 diabetes (2)	Thyreoiditis (7)	Addison's disease (7)
2b	girl	Type 1 diabetes (3)	Thyreoiditis (11)	Addison's disease (15)
3	boy	Type 1 diabetes (16)	Insulin allergy (16)	Crohn's disease (17)

6.) Autoimmune comorbidity and microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes after 20 years of diabetes duration.

A questionnaire study

Methods

We assessed the prevalence of autoimmune co-morbidities and that of micro- and macrovascular complications after 20 years of diabetes duration using postal questionnaire.

Result

6.3 % of the patients had celiac disease. Diabetes was diagnosed at a significantly earlier age in patients with diabetes and celiac disease as compared to those without celiac disease (*Figure 4*). Thyroid autoimmunity was reported in 7.6% of cases. They were significantly older with longer duration of diabetes. However the age at onset of diabetes was similar (*Figure 5*).

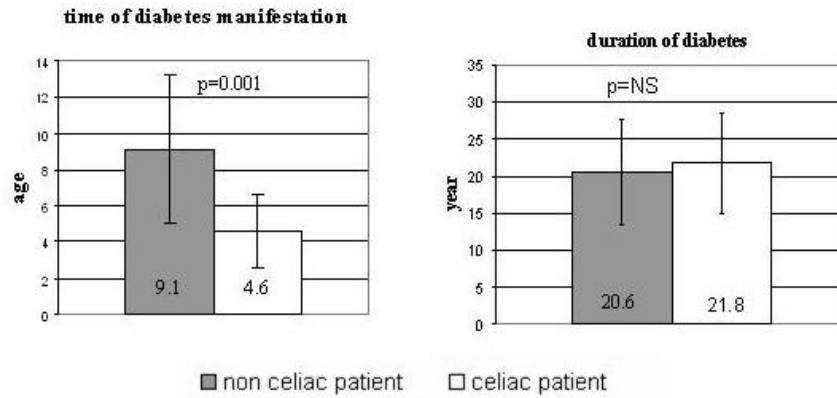


Figure 4. Epidemiological characteristics of celiac patients

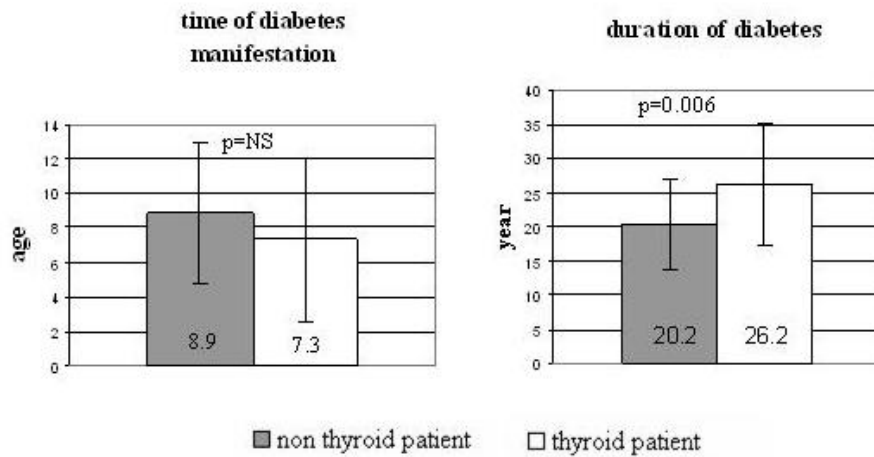


Figure 5. Epidemiological characteristics of thyroid patients

Every fifth patients reported retinopathy, one sixth of patients was treated for hypertension. Neuropathy was found 3.4 % and kidney disease in 4.8 % of the cases (*Table 4*).

Table 4. Prevalence of microvascular complications and hypertension

<i>microvascular complications:</i>	<i>percentage</i>
- retinopathy	19.3%
- neuropathy	3.4%
- nephropathy	4.8%
<i>hypertension</i>	16.6%

Apart from retinopathy and hypertension, the prevalence of microvascular complications was relatively low. Considering the limitations of questionnaire studies, laboratory screening is warranted to assess the true prevalence of comorbidities and complications.

SUMMARY/NEW OBSERVATIONS

1.) The incidence of childhood type 1 diabetes was found to be similar in a south west and in a south east county of Hungary. It was concluded, that for a statistically meaningful comparison of regional differences in incidence in Hungary, geographical units larger than counties are to be considered and due to the year to year fluctuation of incidence, several decades of observation are required for reliable trend-analysis.

2.) The prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) during a five year observation period was described.

a.) 25 % of the newly diagnosed children presented with DKA. This high proportion (which is similar to reports in the literature) is of public health significance and calls for actions. We need to get the educational message (the most frequent symptoms of diabetes) through to health care professionals, teachers and parents to reduce ketoacidosis at presentation.

b.) We have shown – as the first population-based study in Hungary – that annually 5.1 % of insulin-treated diabetic children required hospitalisation for the treatment of DKA.

3.) The fetal and neonatal consequences of maternal diabetes were analysed in a large retrospective study (the first of its kind in Hungary in the first decade of the 21st century) in a county hospital. Our observations – confirming the data from other countries – emphasizes that

despite modern diabetes management, there is still a higher incidence of fetal macrosomia and adverse neonatal outcomes and a higher rate of severe congenital malformations.

4.) Our case-report and genetic studies of transient neonatal diabetes extended the clinical phenotype of the disorder suggesting its divergence from other monogenic forms of transient neonatal diabetes. Transient neonatal diabetes is a relatively new entity; most of the cases published have not yet reached adult age. Therefore, the clinical and laboratory follow-up of every single case can be contributory to the better description of this phenotype.

5.) a.) We performed genetic studies of three polymorphisms (HLA, *CTLA4* and *PTPN 22*) in a unique autoimmune organ-specific triad, type 1 diabetes, autoimmune hypothyroidism and rheumatoid arthritis. These genetic studies suggest that diabetes can develop in early life in patients carrying a protective HLA genotype and two minor genetic factors conferring susceptibility to diabetes and other organ-specific autoimmune diseases.

b.) With the analysis of two cases of diabetes, thyroid autoimmunity and Addison's disease, we suggested, that in diabetes associated with thyroid autoimmunity, the risk of Addison's disease is increased, and regular screening (cortisol, ACTH and adrenal antibodies) is warranted to prevent the development of life-threatening full-blown adrenal insufficiency.

c.) We described a hitherto unpublished pediatric triad of type 1 diabetes, insulin allergy and Crohn's disease and confirmed the potential of insulin pump treatment in the process of desensitisation.

6.) In a population-based questionnaire-study (the first of its kind in Hungary) we have estimated the prevalence of diabetes comorbidity, microvascular complications and hypertension after 20 years of diabetes duration in a cohort of patients diagnosed in childhood.