

# A gesztációs diabétesszel összefüggő fokozott diabétesz kockázat mechanizmusainak vizsgálata

Doktori értekezés

**Dr. Tünczer Tímea Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Tabák Gyula Ádám, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Mészáros Szilvia Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Taybani Zoltán Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Domján Gyula, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Putz Zsuzsanna Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kiss János Tibor Ph.D., főorvos

Budapest

2021

## BEVEZETÉS

A gesztációs diabétesz mellitus (GDM) a terhesség során felismert szénhidrátanyagcsere-zavar, ami a szülést követően az esetek legnagyobb részében normalizálódik. Ugyanakkor évekkel később a korábban GDM-mel diagnosztizált asszonyok között a 2-es típusú diabétesz kockázata 7-8-szoros a háttérpopulációhoz képest. Nem pontosan ismert azonban a mechanizmus, ami ebben a populációban a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásához vezet. Az irodalmi adatok alapján a GDM kialakulása hátterében a terhességi inzulin rezisztencia mellett a csökkent béta sejt rezerv jelenléte is szükséges. A szülést követően a béta-sejt funkció zavara a fokozott inzulinrezisztencia megszűnése után is fennmarad, a diszpozíciós index károsodása figyelhető meg.

A GDM-es asszonyok szülés utáni követése nem csupán a cukorbetegség fokozott kockázata, hanem a kardiometabolikus és egyéb betegségek fokozott kockázata miatt is kiemelt jelentőségű. A szénhidrátanyagcsere-zavar korai kiszűrésével, és ezt követően megfelelő életmód változtatással a diabétesz kialakulása megakadályozható, illetve késleltethető.

Az utóbbi években több randomizált kontrollált vizsgálat a D-vitaminhiány és a GDM, valamint a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kialakulásnak gyakorisága között pozitív összefüggést igazolt, emellett az inzulin rezisztencia (HOMA-IR) és a D-vitamin szintek között szignifikáns negatív kapcsolat igazolódott. A D-vitamin-pótlás szénhidrát anyagcseréire kifejtett kedvező hatását azonban az eddig publikált klinikai vizsgálatokban sikerült meggyőzően igazolni, a D-vitamin pótlás a T2DM kockázatát 10-12%-kal csökkentette.

Az orális glukóztolerancia teszt (OGTT), a GDM-et követően a reklasszifikáció alapvető módszere. A szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikáján túl az OGTT során nyert glukózgörbék alakja számos, a klinikai gyakorlatban nem használt információt hordoz magában. A glukózgörbe komplexitása összefügg a fokozottabb

inzulinérzékenységgel, valamint az alacsonyabb prediabétesz és 2-es típusú diabétesz (T2DM) prevalenciával.

## CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során célul tűztem ki a szénhidrát-anyagcsere károsodás korai felismerését jelző markerek összehasonlítását GDM miatt gondozott és egészséges terhesek kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatában 3-4 évvel a szülést követően:

### 1. Cukorterhelési vércukorgörbe alakja

- a görbék fenotípusa és a terhesség alatti GDM státusz kapcsolata az OGTT görbe alakját meghatározó paraméterek,
- a görbék alakjával független összefüggést mutató tényezők,
- .

### 2. D-vitamin szintek

- D-vitamin ellátottság korábbi GDM státusz alapján
- inzulin rezisztencia és inzulin szekréció kapcsolata a D-vitamin szintekkel

# BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

## Vizsgálati elrendezés

Kohorszba ágyazott eset-kontroll vizsgálatot végeztünk a budapesti Szent Margit Kórház Nőgyógyászati Osztályán 2005. január 1 és 2006. december 31 között szült nők körében, a szülést átlagosan  $3,5 \pm 0,5$  [ $\pm$ SD] évvel követően.

A Szent Margit Kórházban, amely egy kb. 130 ezer lakosú terület nőgyógyászati ellátásáért felel, a GDM szűrésére háromlépcsős tesztet alkalmaztak. (a terhesség 8-12. hetében éhomi vércukor, 16-18. hetében és 24-28. hetében ismételt OGTT vizsgálat.) Amennyiben a fenti eredmények közül bármelyik kórosnak bizonyult, terhességi diabétesz került felismerésre az akkor érvényben lévő 2009-es WHO ajánlásnak megfelelően. Az első terhelés során (16-18. hét) felismert eseteket korai GDM-ként ( $n=47$ ), míg a második, ismételt terhelés során felismert eseteket késői GDM-ként ( $n=40$ ) definiáltuk, és az irányelveknek megfelelően kezeltük.

A szülést 3,5 évvel követően az asszonyok utánkövetéses vizsgálaton vettek részt. A vizsgálat során a résztvevők kérdőívet töltöttek ki életmódjukra, gyógyszereszedésükre, ismert betegségeikre vonatkozóan. Ezt követően fizikális vizsgálat, éhomi vérvételek és 75 g-os orális cukorterhelés történt.

## Résztvevők

A vizsgálat résztvevői 2005-2006-ban a Szent Margit Kórházban szült nők közül kerültek ki ( $n=3203$ ). Ebből a populációból 13 főt ismert 1-es vagy 2-es típusú diabétesz, 45 asszonyt pedig ikerterhesség miatt zártunk ki. A maradék 3145 terhesség közül 193 esetben igazolódott gesztációs diabétesz.

Minden korábban GDM miatt gondozott asszonyt ( $n=193$ ), valamint egy véletlenszerűen kiválasztott, terhességük alatt normál szénhidrát-anyagcseréjű kontroll csoportot ( $n=98$ ) postai úton küldött levélben kértünk fel az utánkövetésben való részvételre. A meghívott vizsgálati

csoportokból n=36/8 (GDM/kontroll) személyt kizártunk jelenlegi terhesség, szoptatás, vagy ismert diabétesz miatt. A n=157/90 potenciális résztvevőből végül n=87/87, terhessége alatt gesztációs diabétesz miatt gondozott és 37/45, hasonló korú, azonos időszakban szült, terhessége alatt szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő asszony vett részt. Az utákövetéskor az OGTT vizsgálat alapján újonnan diagnosztizált 5 diabéteszes asszony az OGTT görbealakjának elemzéséből kizárásra került.

### ***Laboratóriumi vizsgálatok***

Az éhgyomorra vett vérmintákból meghatározásra kerültek az alábbi laborparaméterek: ***HbA1c*** (high-performance liquid chromatography, Bio-Rad), a ***vércukor*** meghatározása glukóz oxidáz módszerrel történt (AU 680 Beckman ), az ***inzulin*** (ECLIA Cobas e601). A vérsírok (***koleszterin, HDL- koleszterin, LDL- koleszterin és triglicerid***), szérum ***kreatinin, szérum kalcium, foszfát, gamma-glutamyl-transferáz ( $\gamma$ GT)*** és a ***C-reaktív protein (CRP)*** meghatározása rutin laboratóriumban (AU 680 Beckman) A ***25-hidroxi D-vitamin*** meghatározását immunoassay módszerrel (ECL immunoassay, Hitachi E170)történt. Előzőleg nem ismert diabétesz esetében ***75 g oGTT*** történt:***30 percenként a 120. percig ismételt vérvétellel.*** A szénhidrát anyagcsere állapotát az 1999-es WHO kritériumok szerint klasszifikáltuk.

Az orális glukóz tolerancia teszt (OGTT) során nyert glukóz görbék alakjának meghatározását Tschritter és munkatársai közlése alapján végeztük el ***Monofázisos görbe:*** a glukóz görbe folyamatos emelkedést, vagy folyamatos emelkedést követően elérve csúcsát (30-90. perc) csökkeni kezd, és a 120. percet elérve a glukóz szint legalább 0,25 mmol/l-t csökken. ***Bifázisos görbe:*** a glukóz görbe egy kezdeti emelkedés után elérve a mélypontját a 120. percig ismét megemelkedik.

### *Az inzulinérzékenység meghatározása*

Az inzulinrezisztencia és a béta-sejt funkció jellemzésére a HOMA2 Calculator 2.2 segítségével meghatározott HOMA index szolgált [97]. Az inzulin szenzitivitást a HOMA2-S, a béta-sejt funkciót: HOMA2-B jellemzi. Meghatároztuk továbbá az inzulinogén indexet (II): Az inzulin és a vércukor OGTT görbe alatti területek ( $AUC_{\text{inzulin}}$ ,  $AUC_{\text{vércukor}}$ ) meghatározására integrál számítást használtunk.

### *Egyéb kovariánsok és kimeneteli mutatók*

A vizsgálat során kitöltött, asszisztált kérdőíven gyűjtött információk közül vizsgálatunkban a dohányzási szokásokra, a testmozgásra, a diabéteszes családi anamnézisre, a D-vitamin bevitelre, a rendszeres napozásra és a gyógyszeresen kezelt hypertoniára (igen/nem) vonatkozó kérdéseket használtuk fel.

### **Statisztikai módszerek**

A folytonos változók leírása átlag  $\pm$  standard deviáció (SD), vagy medián [interkvartilis tartomány IQR] formában történt. A kategórikus változókat n (%) formában adtuk meg.

A vizsgált csoportok összehasonlítására folytonos változók esetén kétmintás t-próbával (Mann-Whitney U-próbával) került sor, kategórikus változók esetén a csoportok összevetése  $\chi^2$ , ill. Fisher-féle egzakt teszttel történt. A nem normál (ferde) eloszlású változókat log-transzformációnak vetettük alá.

A GDM súlyossága és a monofázisos glukózgörbe kapcsolatát logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A monofázisos glukózgörbével potenciálisan összefüggést mutató paraméterek meghatározása a fenti univariációs tesztekkel történt ( $p < 0,1$ ). Az így kiválasztott paramétereket többszörös logisztikus regressziós modellben a tagok lépcsőzetes visszaléptetésével (backward stepwise elimination) vizsgáltuk, így határoztuk meg a monofázisos glukózgörbe független meghatározóit.

Az inzulin érzékenység (HOMA2-S), béta-sejt funkció (II és HOMA2-B) és a D-vitamin szint összefüggéseinek vizsgálatára két statisztikai megközelítést alkalmaztunk. Első lépésben lineáris regresszióval

univariációs tesztekkel vizsgáltuk az inzulin rezisztencia/szekréció (kimenetek) és a D-vitamin szintek (prediktor) összefüggését, Amennyiben statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk, a kapott modellt az életkorra és a túlsúlyt jellemző paraméterekre (BMI vagy derékkörfogat) végeztünk további igazítást.

Második megközelítés során az univariációs tesztek során potenciálisan összefüggést mutató paramétereket ( $p < 0,1$ ) többszörös lineáris regressziós modellben a tagok lépcsőzetes visszaléptetésével vizsgáltuk, így határoztuk meg az inzulin rezisztencia, inzulin szekréció független meghatározóit.

A statisztikai elemzéshez az SPSS for Windows szoftvert (International Business Corporation, US) használtuk. a statisztikai szignifikancia határát  $p < 0,05$  értékben határoztuk meg.

## **EREDMÉNYEK**

### ***OGTT görbék fenotípusa***

#### *Résztevők jellemzői*

Az elemzésben résztvevő 87 korábban GDM miatt gondozott és 37 korban illesztett kontroll asszony átlagéletkora  $35,1 \pm 4,0$  év, éhomi vércukor értéke  $5,3 \pm 0,4$  mmol/l, terhelést követően mért 2 órás vércukor értéke  $6,1 \pm 1,7$  mmol/l, HbA1c értéke  $5,5 \pm 0,3\%$ , testtömegindexe  $25,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, szisztolés vérnyomása  $119 \pm 15$  Hgmm volt. A terhességük alatt GDM miatt gondozott asszonyok idősebbek voltak (átlagos különbség [mean difference MD] SE:  $1,74$   $0,78$  év), szisztolés ( $8,0$   $2,9$  Hgmm) és diasztolés vérnyomásuk ( $7,9$   $1,93$  Hgmm) szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporténál.

A szénhidrátanyagcsere paramétereket tekintve az éhomi ( $1,96$   $0,08$  mmol/l) és a 2 órás vércukor ( $1,29$   $0,30$  mmol/l), a HbA1c ( $1,52$   $0,06\%$ ) és a glukózgörbe alatti terület ( $\log AUC_{\text{glukóz}}$   $2,07$   $0,38$ ) magasabb volt a korábbi GDM csoportban. Az egyéb vizsgált metabolikus paraméterek, szérum inzulin szintek, szérum lipid szintek hasonlóak voltak (minden  $p > 0,05$ ).



A terhesség alatti GDM csoportban a résztvevők 54%-ának (n=47) korai GDM-je, 46%-ának (n=40) késői GDM-je volt. Az OGTT eredménye alapján a terhességet 3 és fél évvel követően a résztvevők 19,4%-nál (n=24) korábban nem ismert szénhidrát-anyagcsere zavar derült ki, 5%-ban (n=6) IFG, 14,4%-ban (n=18) IGT. A résztvevők 80%-ában normál szénhidrát-anyagcserét észleltünk.

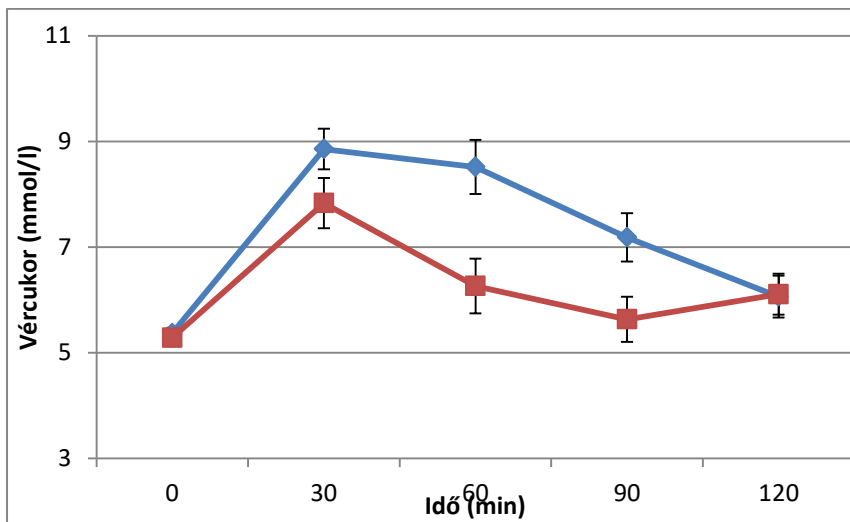
### ***A monofázisos vércukorgörbével keresztmetszeti összefüggést mutató paraméterek***

A monofázisos csoportba tartozó asszonyok idősebbek voltak, ugyanakkor nem volt különbség a testtömegindex, az éhomi és 2 órás vércukor- és inzulinszintek, valamint a HbA1c értékek között a monofázisos és a bifázisos fenotípusú csoport között (minden  $p > 0.1$ ). Az éhomi és a 2-órás vércukor alapján definiált glukóz intolerancia előfordulása (bár gyakoribbnak tűnt a monofázisos csoportban) nem volt statisztikailag szignifikáns. A monofázisos csoportban a terheléses vércukorgörbék alatti terület ( $AUC_{\text{glukóz}}$ ) szignifikánsan nagyobb volt a monofázisos csoportban. A terheléses glukóz görbék glukóz csúcsa gyakrabban esett a 60 perces, vagy azt követő időpontra (37,8 vs. 20,5%,  $p=0,035$ ) a monofázisos csoportban. A glukózterhelés során mért egyes vércukorértékek szignifikánsan magasabbak voltak a monofázisos csoportban kivéve az éhomi és a 120 perces értéket.

A metabolikus szindróma egyéb komponenseit vizsgálva, magasabb szisztolés vérnyomást, és szérum triglicerid szintet találtunk a monofázisos csoportban. A dohányosok aránya hasonló volt a két csoportban, akárcsak a mért diasztolés vérnyomás értéke, valamint a koleszterin szintje.

Az anamnesztikus korai GDM gyakoribb volt a monofázisos csoportban, emellett egy tendenciózus összefüggés volt megfigyelhető a terhességek számát tekintve is.

**1.ábra:Átlagos glukóz szintek (és 95%-os konfidencia intervallumok) az OGTT glukózcörbék fenotípusa alapján**



Kék vonal – monofázisos görbe, piros vonal – bifázisos görbe

### ***A monofázisos vércukorgörbe terhességi prediktorai***

A terhességi és szüléskori változók közül az idősebb anyai életkor, és a korai GDM függetlenül növelték a monofázisos görbe jelenlétének esélyét. Nem találtunk összefüggést a glukóz görbék alakja és az index terhességből született gyermekek születési súlya között.

### ***A monofázisos vércukorgörbe jelenlétével független összefüggést mutató paraméterek***

A vércukorgörbe alakjának független meghatározóit keresve a monofázisos görbe jelenlétével univariációs összefüggést mutató paramétereket figyelembe vettük elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell számára. Többszörös logisztikus regressziós analízist végezve a monofázisos görbe független meghatározói a korai GDM és a magasabb triglicerid szint voltak. A modell alapján a korai kezdetű GDM közel 3-szorosra (95%CI 1,05-7,73) növeli a monofázisos görbe jelenlétének kockázatát függetlenül a korábbi terhességek számától és az utánkövetés kori triglicerid értéktől.

**1. táblázat– A monofázisos görbe jelenlétével független összefüggést mutató paraméterek (terhesség alatti és utánkövetés kori változókat is figyelembe véve)**

Változó	Esélyhányados	95% konfidencia intervallum	p
Korai GDM	2,14	0,92-4,99	0,07
Szérum triglicerid (log(mmol/l))	2,28	1,03-5,03	0,04

A modell számára elérhető egyéb paraméterek: derékkörfogat, kor, szisztolés vérnyomás, életkor a szüléskor

### *D-vitamin szintek és szénhidrát-anyagcsere*

#### *Részvevők jellemzői*

A korábbi szénhidrátanyagcsere alapján felállított alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az életkor, a BMI, a derékkörfogat értéke és a dohányzás gyakoriságát illetően. A volt GDM-es asszonyok szisztolés és diasztolés vérnyomása magasabb volt, gyakoribb volt köztük a diagnosztizált hypertonia, fizikai aktivitásuk elmaradt a kontroll asszonyokhoz képest.

A vizsgált 87, korábban GDM-es asszony 28%-nál (n=24) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (n=5 2-es típusú diabétesz, n=11 IGT, n=2 IGT és IFG, n=6 izolált IFG), A kontroll csoportban egy esetben (2.2%) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart (IGT és IFG).

A korábban GDM miatt gondozott asszonyok csoportjában a HbA1c, az éhomi vércukor-, a 120 perces vércukor- és inzulinszint, valamint az inzulinogén index magasabb volt a kontroll asszonyokhoz hasonlítva (minden  $p < 0.05$ ). Nem volt különbség a két csoport között az éhomi inzulin szenzitivitást és szekréciót kifejező paraméterekben (HOMA2-S, HOMA2-B). Nem volt különbség az egyéb metabolikus paraméterekben sem.

A D-vitamin szintek hasonlóak voltak a szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő és a normál glukóz toleranciájú csoportban ( $24.6 \pm 10.2$  vs.  $28.1 \pm 12.6$  ng/l, p NS). A vérvételek szezonális megoszlása és a napozás/szolárium használat gyakorisága hasonló volt a két csoportban,

míg a rendszeres D-vitaminpótlás gyakoribb volt a kontroll asszonyok között.

### ***A D-vitamin szintek és az inzulin szenzitivitás összefüggéseinek vizsgálata***

Pozitív összefüggést észleltünk az inzulin szenzitivitást jellemző HOMA-2S, illetve az éhomi inzulin szint és a D-vitamin szintek között. Ez az összefüggés az életkorra és az obezitást jellemző BMI-re vagy derékkörfogatra történő igazítást követően is fennmaradt.

**2. táblázat- Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulin szenzitivitás (HOMA2-S) között**

Kimenetel: HOMA2-S	βéta	95 % CI	P
25-hydroxivitamin D (ng/ml)	0,017	0,01-0,034	0,04
+életkor, BMI <sup>†</sup>	0,016	0,002-0,030	0,031
+életkor, derékkörfogat	0,017	0,003-0,031	0,02

Lineáris regressziós analízissel a tagok visszafelé történő eliminációját alkalmazva a HOMA-2S független meghatározói a magasabb D-vitamin szint, az idősebb életkor, az alacsonyabb testtömegindex (BMI), az alacsonyabb terheléses inzulin, HbA1c és γGT szintek voltak. A teljes modell az inzulin szenzitivitás varianciájának 67%-át magyarázza ( $r^2=0,67$ ). **(3. táblázat)**

**3. táblázat- Az inzulin szenzitivitás (HOMA2-S) független meghatározói**

Kimenetel: HOMA2-S	βéta	95 % CI	P
25-hydroxivitamin D (ng/ml)	0,013	-0,0007-0,026	0,047
Életkor (év)	0,056	0,012-0,099	0,011
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,054	-0,018—0,089	0,004
120-perces inzulin(μIU/ml)	-0,203	-0,046- -0,35	0,013
γGT ( IU/L)	-0,019	-0,003- -0,034	0,024
HbA1c (%)	-0,47	-1,00-0,582	0,085

**A modell számára elérhető egyéb paraméterek: CRP, Triglicerid, a vérvételi évszak, szisztolés vérnyomás, életkor a szüléskor (  $r^2=0,671$  )**

## **A D-vitamin szintek és a béta-sejt funkció közötti összefüggés vizsgálata**

Fordított, nem szignifikáns kapcsolatot észleltünk a béta-sejt funkció (HOMA-2B) és a D-vitamin szintek között ( $p=0.099$ ). Ez az összefüggés az obezitást jellemző egyéb paraméterekre (BMI, derékkörfogat) történő igazítást követően sem változott érdemben. **(4. táblázat)**

**4. táblázat- Összefüggés a D-vitamin szintek és az inzulin szekréció között (HOMA2-B)**

Kimenetel: HOMA2-B	β	95% CI	P
25-hydroxivitamin D	-0,009	0,002—0,019	0,099
+életkor, BMI	-0,008	0,002—0,018	0,106
+életkor, derékkörfogat	-0,009	0,001—0,018	0,085

Lineáris regressziós analízissel a tagok visszafelé történő eliminációját alkalmazva a D-vitamin szint nem volt az inzulin szekréció (HOMA 2B) független meghatározója.

A béta-sejt működés független meghatározói a fiatalabb életkor, a nagyobb BMI,  $\gamma$ GT, és terheléses inzulinszint voltak. A felsorolt változók az inzulin szekréció variabilitásának 54%-át magyarázzák ( $r^2=0,541$ ). **(5. táblázat)**

**5. táblázat-Az inzulin szekréció (HOMA2-B) független meghatározói**

Kimenetel: HOMA2-B	β	95% CI	P
Életkor (év)	-0,032	-0,003--0,061	0,032
BMI <sup>†</sup> ( kg/m <sup>2</sup> )	0,018	-0,005-0,042	0,018
$\gamma$ GT ( IU/L)	0,012	0,0002-0,024	0,044
120 perces inzulin ( $\mu$ IU/ml)	0,158	0,05-0,266	0,005

A modell számára elérhető egyéb paraméterek: triglicerid, szisztolés vérnyomás, ( $r^2=0,541$ )

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. 3,5 évvel a szülést követően a szénhidrátanyagcsere-zavarok gyakorisága magas: a korábbi gesztációs diabéteszes esetek 28%-nál (n=24) észleltünk szénhidrátanyagcsere-zavart
2. Az utánkövetéskor végzett OGTT során észlelt monofázisos vércukorgörbe független prediktorai az anamnesztikus korai kezdetű GDM és a szüléskori életkor voltak.
3. A korai (súlyosabb) terhességi diabétesz diagnózisa az utánkövetéskor mért metabolikus paraméterek figyelembe vétele után is a monofázisos fenotípus független prediktorának bizonyult.
4. A korábban GDM miatt gondozott és a normál szénhidrátanyagcserejű asszonyok között nem volt különbség D-vitamin ellátottságukban.
5. A jelen szénhidrátanyagcsere-helyzet alapján felállított csoportok között nem volt szignifikáns különbség D-vitamin ellátottságban.
6. Az inzulin szenzitivitás és a D-vitamin szintek között pozitív összefüggést találtunk, ami a korra és az elhízás jellemzőire történő illesztést követően is fennmaradt.
7. Az éhomi inzulin szekréció és a D-vitamin szintek között nem szignifikáns negatív összefüggés igazolódott.
8. Az inulinogén index és a D-vitamin szintek között nem volt összefüggés.

## 9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### *Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:*

1. **T. Tünczer**, M. M. Svébis, B. Domján, V. J. Horváth, and A. G. Tabák, “The Effect of Prior Gestational Diabetes on the Shape of the Glucose Response Curve during an Oral Glucose Tolerance Test 3 Years after Delivery,” *JOURNAL OF DIABETES RESEARCH*, ArtID:4315806. 2020, **IF:2,965**

2. **T. Tünczer**, R. Magenheimer, A. Furst, B. Domjan, Z. Janicsek, E. Szabo, V. Ferencz, and A. Tabak, “The Relationship between 25-hydroxyvitamin D Levels, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Women 3 Years after Delivery,” *CANADIAN JOURNAL OF DIABETES*, vol. 41, no. 6, pp. 621–627, 2017. **IF:2,193**

3. **T. Tünczer**, E. Szabó, Z. Reiter, Z. Janicsek, B. Domján, V. Ferecz, and G. Á. Tabák, “A korábban fennálló gesztációs diabétesz hatása az orális glukóz tolerancia teszt során keletkező vércukorgörbe alakjára 3 évvel a terhességet követően,” *IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN*, vol. XIV, no. 5, pp. 28–34, 2015.

4. **T. Tünczer**, Á. Tabák, and I. Takács, “D-vitamin és diabétesz,” *METABOLIZMUS*, vol. 11, no. 3, pp. 199–203, 2013.

5. **T. Tünczer**, Z. Janicsek, B. Domján, E. Fazekas, V. Ferencz, and Á. Tabák, “The effect of prior gestational diabetes on the shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test 3 years after delivery,” *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S514–S514, 2013.

6. **T. Tünczer**, G. Á. Tabák, R. Magenheimer, Á. Füst, Z. Fehér, A. Pálffy, and G. Tamás, “D-vitamin-szintek három évvel a szülést követően, korábban gesztációs diabéteszes és kontroll asszonyokban,” *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 64, no. 6, pp. 367–373, 2011.

7. **T. Tünczer**, R. Magenheimer, Z. Fehér, G. Iván, and G. Tamás, “A D-vitamin-ellátottság és jelentősége a szénhidrátanyagcsere zavarok kialakulásában korábban gesztációs diabéteszes asszonyok utánkövetése során,” *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 18, no. S1, pp. 211–212, 2010.

### *Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények*

1. B. Domján, V. Ferencz, **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, L. Barkai, T. Hidvégi, G. Jermendy, P. Kempler, G. Winkler, L. Gerő, and A. Tabák, “Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary,” *PRIMARY CARE DIABETES*, vol. 11, no. 2, pp. 107–111, 2017. **IF 1,702**.

**T. Tünczer** and Z. Putz, “D-vitamin, cukorbetegség és neuropathia,” *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, vol. 21, no. 2, pp. 83–87, 2016.

3. **T. Tünczer** and Z. Putz, "A 2-es típusú cukorbetegség orális kezelésének modern szemlélete," HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE, vol. 21, no. 6, pp. 392–398, 2016.

4. V. Ferencz, B. Domjan, L. Gero, **T. Tünczer**, and G. Tabak, "A normoglykaemia elérésének korlátai inzulinkezelt 2-es típusú cukorbeteggekben," ORVOSI HETILAP, vol. 156, no. 36, pp. 1443–1450, 2015. **IF 0,29**

5. E. Horvath, R. Magenheimer, B. Domjan, V. Ferencz, **T. Tünczer**, E. Szabo, R. Benko, C. Szabo, A. Tabak, and A. Somogyi, "A gestatiós diabetes mellitus súlyossága befolyásolja a három évvel a szülést követően mért microvascularis diszfunkció mértékét, amely kapcsolatban állhat az emelkedett szisztémás oxidatív stresszel," ORVOSI HETILAP, vol. 156, no. 47, pp. 1932–1936, 2015. **IF 0,29**

6. A. Hulman, D. Witte, Z. Kerényi, E. Madarasz, **T. Tünczer**, Z. Bosnyak, E. Szabo, V. Ferencz, A. Peterfalvi, A. Tabak, and T. Nyari, "Heterogeneous effect of gestational weight gain on birth weight: quantile regression analysis from a population-based screening," ANNALS OF EPIDEMIOLOGY, vol. 25, no. 2, pp. 133–137, 2015. **IF 2,33**

### **Idézhető absztraktok**

1. V.J. Horváth, M. Svébis, A. Körei, P. Fadgyas-Freyler, G. Korponai, **T. Tünczer**, B. Domján, P. Kempler, and G. Tabák, "Az autonóm és a szenzoros neuropathia összefüggése az ösztörtalítással – retrospektív kohorsz vizsgálat," DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 26, no. Suppl.1, pp. 46–47, 2018.

2. **T. Tünczer**, M. M. Svébis, L. Csubák, and G. . Tabák, "Prekonceptcionális gondozás kapcsán felismert MODY 2 és perikardiális ciszta társulása fiatal nőbetegnél – esetismertetés," DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 26, no. Suppl.1, pp. 93–94, 2018.

3. B. Domján, V. Ferencz, **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, L. Barkai, T. Hidvégi, G. Jermendy, P. Kempler, G. Winkler, L. Gerő, and A. Tabák, "Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary," PRIMARY CARE DIABETES, vol. 11, no. 2, pp. 107–111, 2017. **IF 2,052**

4. Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, V. Ferencz, Z. Kerényi, and G. . Tabák, "A szülést követő testtömeg-gyarapodás meghatározói," DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 25, no. Suppl.2, pp. 89–90, 2017.

5. **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, E. Szabo, L. Gero, Z. Kerényi, B. Domjan, M. Svebis, V. Ferencz, and A. Tabak, "Effect of postpartum weight change on the risk of glucose intolerance three years after delivery," DIABETOLOGIA, vol. 60, no. Suppl.1, p. S293, 2017.

6. Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, B. Domján, V. Ferencz, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, and G. Tabák, "Az anyai testtömeg cukorterhelés előtti változásának hatása



a terhességi cukorbetegség kialakulásának kockázatára,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 79–80, 2016.

7. **T. Tünczer**, Z. Szili-Janicssek, B. Domján, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, E. Szabó, V. Ferencz, and G. Tabák, “Az anyai testsúly és testsúlygyarapodás hatása a terhességi kimenetelre nem kezelt; enyhe gestációs diabeteses (GDM) asszonyokban – populációs szűrővizsgálat,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 82–83, 2016.

8. V. Vass, V. Horváth, B. Domján, V. Ferencz, P. Kempler, T. Tünczer, Z. Szili-Janicssek, L. Beranek, Z. Putz, and G. Tabák, “Hypoglykaemiás események és kamrai ritmuszavarok kapcsolata 1-es típusú diabetes mellitusban,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 24, no. Suppl.1, pp. 91–92, 2016.

9. V. Vass, V. Horvath, B. Domjan, V. Ferencz, P. Kempler, T. Tanczer, Z. Szili Janicssek, L. Beranek, Z. Putz, and A. Tabak, “The association between hypoglycaemic events and ventricular arrhythmias in type 1 diabetes,” DIABETOLOGIA, vol. 59, no. Suppl.1, p. S404, 2016.

10. Z. Szili-Janicssek, **T. Tünczer**, E. Szabó, B. Domján, V. Ferencz, Z. Kerényi, A. Péterfalvi, and G. Tabák - “The effect of maternal weight gain before the diagnostic OGTT on the risk of gestational diabetes,” DIABETOLOGIA, vol. 59, no. Suppl.1, p. S452, 2016.

11. B. Domján, Z. Major, T. Tünczer, V. Ferencz, and G. . Tabák, “Kórházban kezelt pneumonia súlyosságának összefüggése a felvételi vércukorértékkel,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 23, no. Suppl.1, pp. 15–16, 2015.

12. B. Domján, Z. Lantos, **T. Tünczer**, V. Ferencz, E. Szabó, and G. . Tabák, “2-es típusú cukorbetegség kezelésének minősége, a diabeteses szövödmények gyakorisága Magyarországon – reprezentatív felmérés,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 21–22, 2014.

13. V. Ferencz, Á. Hulmán, J. Karsai, Z. Kerényi, **T. Tünczer**, E. Szabó, Z. Janicssek, E. Madarász, T. Nyári, and G. . Tabák, “A magzati macrosomia előfordulásának előjelzése nem diabeteses asszonyoknál,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 32–33, 2014.

14. E. Szabó, **T. Tünczer**, Z. Janicssek, Z. Reiter, B. Domján, V. Ferencz, and G. . Tabák, “A korábban fennálló gestációs diabetes hatása az orális glukóztolerancia-teszt során keletkező vércukorgörbe alakjára három évvel a terhességet követően,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 22, no. Suppl. 2, pp. 132–134, 2014.

15. Z. Szili-Janicssek, E. Szabó, **T. Tünczer**, V. Ferencz, and G. . Tabák, “Szérum interleukin-1-receptor-antagonista szintje korábban gestációs diabeteses és kontrollasszonyokban,” DIABETOLOGIA HUNGARICA, vol. 22, no. Suppl.2, pp. 134–135, 2014.

- 16.Z. Janicsek, E. Szabó, **T. Tünczer**, V. Ferencz, and Á. Tabák, "Serum interleukin-1-receptor antagonist levels in women with prior gestational diabetes mellitus and in control women," *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S509–S510, 2013.
- 17.E. Szabó, Z. Janicsek, Á. Fürst, R. Magenheimer, **T. Tünczer**, J. Kósa, G. Tamas, and Á. Tabák, "Serum adiponectin levels in women with previous gestational diabetes," *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S513–S513, 2013.
- 18.**T. Tünczer**, Z. Janicsek, B. Domján, E. Fazekas, V. Ferencz, and Á. Tabák, "The effect of prior gestational diabetes on the shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test 3 years after delivery," *DIABETOLOGIA*, vol. 56, no. Suppl. 1, pp. S514–S514, 2013.
- 19.Z. Feher, A. Palfy, E. Szabo, R. Magenheimer, A. Furst, **T. Tünczer**, A. G. Tabak, and G. Tamas, "Determinants of depressive symptoms in women screened for gestational diabetes 3 years after delivery," *DIABETOLOGIA*, vol. 54, no. Suppl. 1, pp. S474–S474, 2011.
- 20.**J.T. Tünczer**, R. Magenheimer, G. Tamas, M. Papp, Z. Feher, A. Furst, and A. G. Tabak, "White blood cell count is an independent predictor of gestational diabetes mellitus," *DIABETOLOGIA*, vol. 54, no. Suppl. 1, pp. S482–S482, 2011.
- 21.Z. Fehér, R. Magenheimer, **T. Tünczer**, G. Bibok, E. Szabó, V. Ferencz, E. Madarász, Á. G. Tabák, and G. Tamás, "Diabétessel szövődött terhesség során gondozott asszonyok sorsának kérdőíves vizsgálata évekkel szülésüket követően," *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 18, no. Suppl. 1, pp. 80–80, 2010.
- 22.D. Kicsi, K. Gadó, **T. Tünczer**, and G. Domján, "Wegener-granulomatosisban szenvedő betegeknek szemészeti elváltozásainak belgyógyászati vonatkozásai.," *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 63, no. Suppl. 2, p. 70, 2010.
- 23.**T. Tünczer**, G. Iván, T. Szajbert, and G. Domján, "Cukorbetegünk plazma homocisztein szintjének vizsgálata. Van-e összefüggés az emelkedett plazma homocisztein szint és a diabeteszes macrovascularis szövödmények között?," *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 14, no. S2, pp. 163–164, 2006.
- 24.G. Domján, **T. Tünczer**, K. Gadó, M. Várkonyi, J. Harsányi, and J. Domán, "Plazmaferézis és a hemodialízis együttes alkalmazása myeloma multiplexben szenvedő betegeknek," *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA*, vol. 38, no. S1, p. 21, 2005.
- 25.K. Gadó, **T. Tünczer**, D. Kicsi, T. Bartos, R. Samir, and G. Domján, "Thalidomid szerepe myeloma multiplexben," *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, vol. 9, no. Suppl C, p. C9, 2004.
- 26.G. Iván, G. Domján, I. Szabolcs, T. Szajbert, and **T. Tünczer**, "Gesztációs diabéttel szövődött terhesség után diagnosztizált Cushing kór esete," *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, vol. 12, no. S, pp. 80–81, 2004.

- 27.K. Gadó, D. Kicsi, R. Samir, **T. Tünczer**, and G. Domján, "Thrombosis hajlam fokozódása myeloma multiplexben," *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 56, no. 3, p. 28, 2003.
28. D. Kicsi, K. Gadó, R. Samir, **T. Tünczer**, and G. Domján, "Vénás thromboembolisatio thalidome-kezelés kapcsán myeloma multiplexben," *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, vol. 56, no. 3, p. 31, 2003.
29. Á. Hasitz, K. Jakab, **T. Tünczer**, E. Ludwig, and G. Domján, "Cryptococcus meningitis remissióban lévő Non Hodgkin lymphomás betegnél," *ONKOLÓGIA* (2004), vol. 46, no. 1, p. 93, 2002.

### ***Köszönetnyilvánítás***

Nagyon köszönöm korábbi munkahelyi vezetőimnek Szathmári Miklós és Domján Gyula Professzor Uraknak a tudományos munkám támogatását.

Mély hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek dr. Tabák Gy. Ádámnak, hogy lehetőséget biztosított a tudományos kutatás és publikálás alapjainak elsajátítására, és az önálló munkavégzésben bátorított.

Köszönettel tartozom továbbá korábbi szakmai vezetőimnek Tamás Gyula professzor Úrnak és Kerényi Zsuzsanna Főorvosnőnek, hogy az orvosi és tudományos gondolkodásom kialakításában segítségemre voltak, nagy tapasztalatukkal, gyakorlatias gondolkodásukkal segítették mindennapjaimat és mindvégig megfelelő támaszt nyújtottak.

. Köszönettel tartozom terhesgondozó csapatunk nőgyógyászati vezetőjének, dr. Mageinheim Ritának.

Köszönetem fejezem ki munkatársaimnak és szakdolgozó kollégáknak szakmai segítségükért és baráti támogatásukért

Az elért eredményeket minden szempontból családom folyamatos, önzetlen támogatásának köszönhetem, pótolhatatlan segítségükért, és véget nem érő biztatásukért a legnagyobb hálával és köszönettel tartozom.