

OTKA Final Report

Summary in English

The aim was to study the possible role of the entero-insular axis in the development and through the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition to the T2DM patients we already intended to study patients with type 1 diabetes mellitus for comparison at the initiation of this grant. Targeting extended patient populations in the original aims eventually turned out to be a lucky step. The published results and the results that are accepted for publication has brought novel observations from 2 major directions, furthermore some of the results has been unexpectedly new.

I. study short description:

The serum DPP-4 enzymatic activity (sDPP-4) has been studied in gliptin naïve patients with obesity and insulin resistance in a cross sectional study.

In order to better understand the pathogenesis we divided – artificially, because the two disorder has not been split in the clinical practice – into two groups - creating the first study group of those patients primarily with carbohydrate (CH) metabolism disorder but without -at least using a clinical approach – non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In the other study group there were patients with NAFLD but with normal glucose tolerance creating non-overlapping study groups and there were patients with both abnormal CH metabolism and liver disease (NAFLD + T2DM or IFG/IGT), in addition a control group has consisted healthy individuals.

This unique study design has made it possible to study certain clues in the pathogenesis. Homeostatic model assessment (HOMA2-IR) index has been calculated to evaluate the degree of insulin-resistance using the computer model (<http://www.dtu.ox.ac.uk>) since it has been proved to be a more accurate method than the HOMA1.¹

Patients: The sDPP-4 activity has been assessed with a kinetic assay in 39 NAFLD (F/M:19/20, mean age: 47.42y) and 82 T2DM pateints (F/M:48/34, 62.8y) and in 26 (F/M:14/12, 35.3 év) healthy control individuals. 75 g CH OGTT - 39 NAFLD pts: 24-NGT, 4-IGT or IFG (“prediabetes”), 11- with type 2 diabetes. (Figure 1.)

Results: The sDPP-4 activity has been higher in NAFLD patients in both with NGT (mean: 33.08U/L, 95%CI:30.47–35.69), both with abnormal glucose tolerance (mean: 30.38U/L, 95%CI:27.08–33.68), compared not only to controls (25.89U/L,95%CI: 23.38–28.4, Newman-Kleus $p < 0.001$ and $p = 0.013$) but also to pts with T2DM (provided that the NAFLD has been clinically excluded (23.97U/L,95%CI: 22.32–25.6 $p < 0.001$ and $p = 0.004$ respectively).

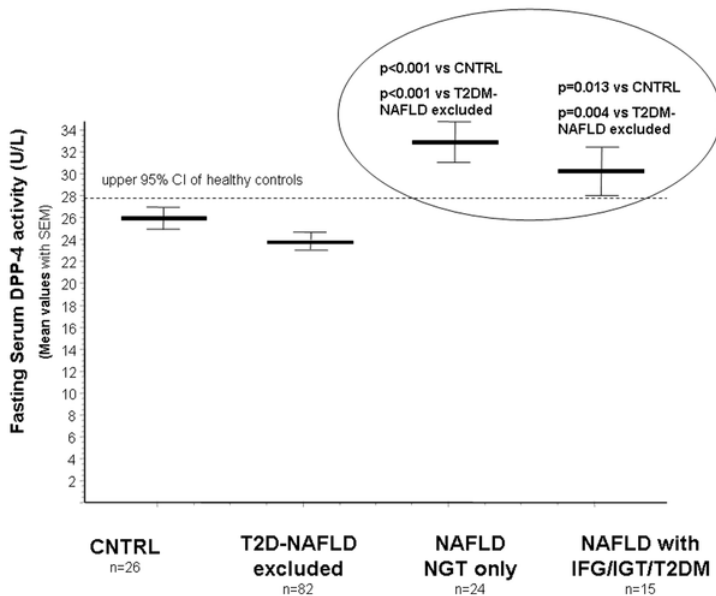


Figure 1. Fasting serum DPP-4 enzymatic activity in healthy controls and in patients with type 2 diabetes mellitus (without clinical NAFLD) and in patients with NAFLD (with normal and abnormal glucose tolerance)

We have observed a step-by step increase in **HOMA2-IR** in the populations studied as follows: (Figure 2.)

HOMA2-IR: CNTRL: 1.44; T2D-NAFLD excluded group: 2.62 (p = 0.046 vs CNTRL); NAFLD(NGT): 3.23 (p=0.0013 vs CNTRL); NAFLD(IFG/IGT/type 2 diabetes): 3.82 (p<0.001 vs CNTRL, p = 0.049 vs 2TD).

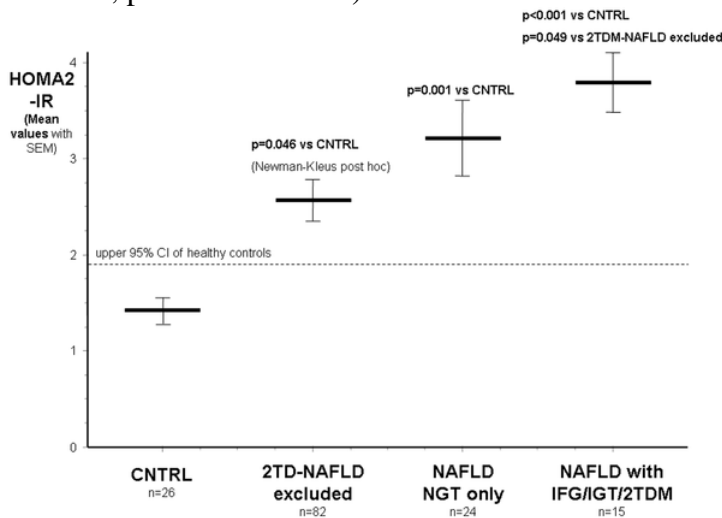


Figure 2. HOMA2-IR in healthy controls and in patients with type 2 diabetes mellitus (without clinical NAFLD) and in patients with NAFLD (with normal and abnormal glucose tolerance)

We found significant correlation in the NAFLD group among the sDPP-4 and ALT: $r = 0.4637$, $p = 0.0038$ and γ GT: $r = 0.4991$, $p = 0.0017$ and also among the HOMA2-IR: $r = 0.5295$, $p = 0.0026$ and the HOMA2-IR and ALT: $r = 0.4340$, $p = 0.0147$ and γ GT: $r = 0.4128$, $p = 0.0210$. (Figure 3.)

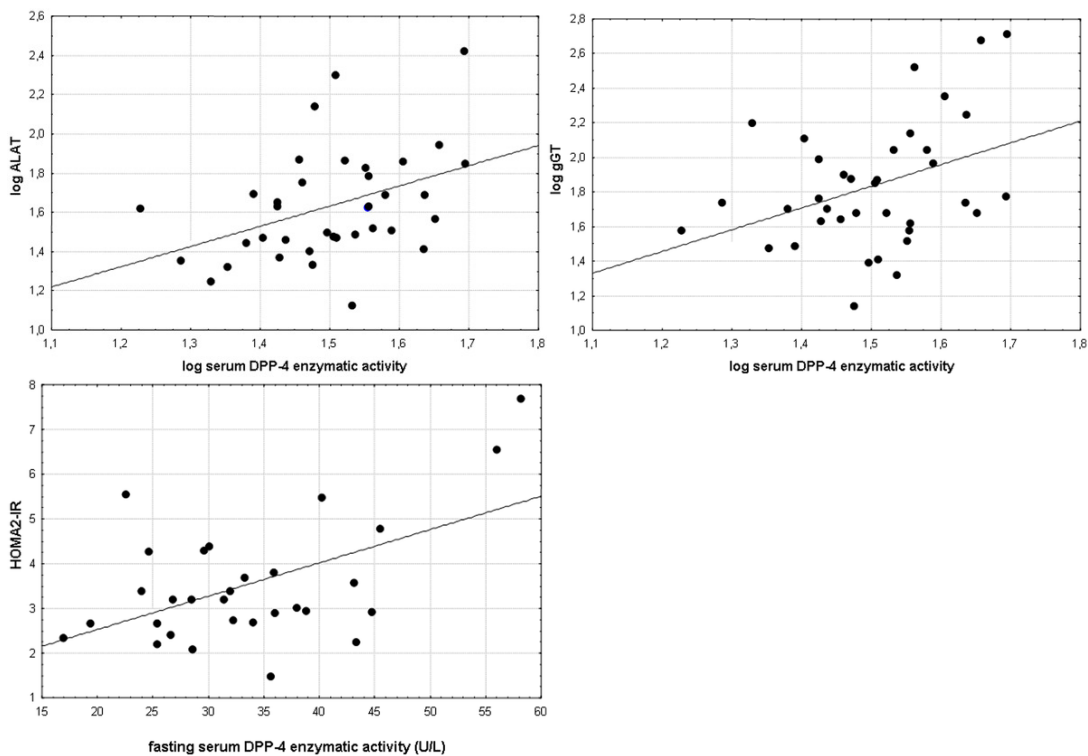


Figure 3. Significant correlation between the biomarkers of liver disease (ALT $-r = 0.4087$; $p = 0.0120$, γ GT $-r = 0.3827$; $p = 0.019$) and serum DPP-4 activity and the HOMA2-IR and serum DPP-4 ($r = 0.5295$; $p = 0.0026$) activity in patients with NAFLD

Conclusions: The fasting serum DPP-4 activity has not been increased in patients with type 2 diabetes mellitus provided that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been clinically excluded. The observation that serum DPP-4 activity has been correlated with the liver tests in NAFLD but not with the fasting plasma glucose or HbA1C levels supports the hypothesis that the excess DPP-4 found in the human serum might contribute to the speed-up of the metabolic deterioration. The significant correlation among the γ GT, ALT and the sDPP-4 and also between the HOMA2-IR and sDPP-4 taken together with our previous observations in liver diseases with different origin^{2,3,4} raises the possibility that the serum DPP-4 activity might be considered as a novel liver disease biomarker.

Presentation of study part I: We have presented our results at different international forums (2008-United European Gastroenterology Week (UEGW), 2009-European Association for the Study of Diabetes –(EASD) Annual meeting^{5,6}, and also as an original paper in 2010.⁷ We have indicated the OTKA support in all three international presentations (including the original papers that has been download more than 800 times from the PLOS One website).

Up-to dateness and effect: The application DPP-4 inhibitors has been flourishing in the past few years in the therapy of type 2 diabetes mellitus, these drugs possess the special advantage as the lack of hypoglycemia and weight gain during the therapy. Although the therapeutic effect on the DPP-4-incretin axis dominantly happens locally –in the small bowel in the capillary beds on the endothelial surface via the inhibition of the membrane bound - DPP-4 with the prevention of the degradation of the biologically active, intact incretin hormones, the 10-15% of the degradation still happens in the serum. Our results with the better understanding of the pathogenesis in the light of these novel therapies might have special importance. Furthermore in line with our observations the DPP-4 inhibitors in the future might have a potential role in the therapy NAFLD, as DPP-4 inhibitors demonstrated extra-pancreatic protective effects against the diet induced hepatic steatosis and fat tissue inflammation in a recent animal study.⁸

II. study short description:

In this second study we have enrolled patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). We have not only assessed the serum DPP-4 activity, but also the CD26 expression on the CD3+ -CD4+/CD8+ lymphocyte cell membrane using (FACS method).

Patients: Forty eight (48) T1DM patients (F/M=20/28, mean age: 34.4y) and healthy controls 50 (F/M=39/11, 32,4y). We have also determined the ICA and GAD auto-antibodies in type 1 diabetes mellitus (mean time elapsed from diagnosis: 13.4y±9.76).

Conclusion: We have surprisingly found increased sDPP-4 activity in patients with type 1 diabetes mellitus, compared to healthy individuals (30.069U/L vs 22.62 U/L, $p<0.0001$), the sDPP-4 activity has not differed in patients with different ICA and GAD antibody status. The CD26 expression has been decreased in all studied lymphocyte sub-population in T1DM. (Figures 4. and 5.)

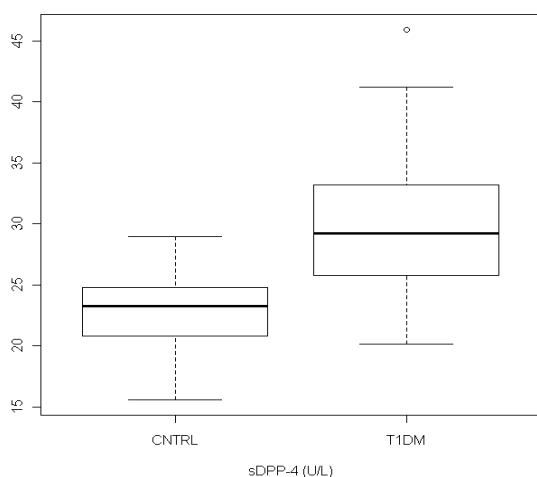
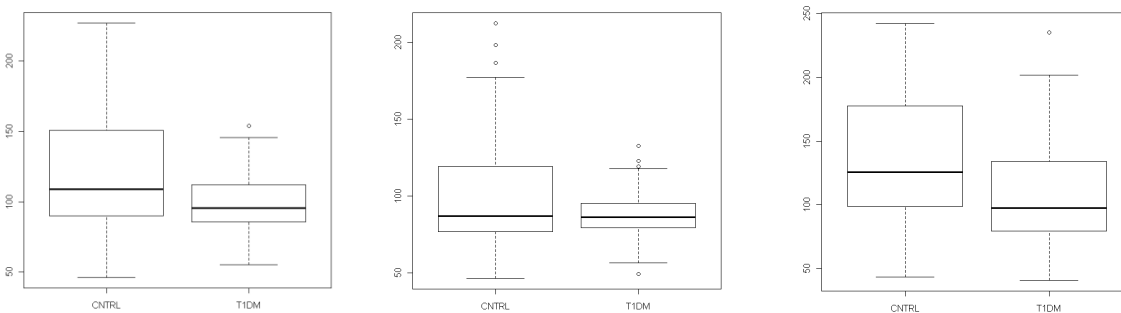


Figure 4. Fasting serum DPP-4 activity (U/L) in patients with type 1 diabetes and in healthy controls. (30.069U/L vs 22.62 U/L, $p<0.0001$)

Figure 5. Boxplot analysis of CD26 expression (median values) on CD3+, CD4+, CD8+ T lymphocytes in T1DM. The results are expressed in "mean fluorescent intensity" (MFI)



A

B

C

Decreased CD26 expression in T1DM

A-CD3+ ($p=0.001154$)

B CD4+ ($p=0.03294$)

C CD8+ ($p=0.00478$) lymphocyte

Novel results has been observed when we compared the results obtained from study part I and II. It has been recognized that the sDPP-4 activity is higher (30,06,95%CI:21,85-45,94 U/L), in patients with type 1 than in type 2 diabetes mellitus (provided that NAFLD has been clinically excluded-23,97-95% CI:22,32-25,61 $p<0,01$).

This result is surprising, because the DPP-4 inhibitor therapy has been approved in the treatment in type 2 diabetes mellitus and previously others presented contradictory results in smaller patient populations.^{9,10,11}

Conclusion: In addition that a recently published study found that the GLP-1 receptor signaling may regulate peripheral regulatory T-lymphocyte proliferation¹², our observations that the serum DPP-4 enzymatic activity is higher compared to healthy individuals and also compared to patients with type 2 diabetes mellitus (provided that they are without clinical liver disease) might provide further evidence that in the autoimmune T1DM the entero-insularis axis might be altered. Our observation that the CD26 expression is decreased in all T-lymphocyte sub-populations studied might also be a novel part of the T-lymphocyte regulatory dysfunction.¹¹

Up-to dateness and effect: The role of the entero-insularis (DPP-4-Incretin) axis in type 1 diabetes mellitus has been supported not only by our observations but also by those human pharmacological studies that have preliminary result about the beneficial effect of DPP-4 inhibitors on the glucose control in T1DM. The results of study part II serve as a basis for the thesis of the Dr. Timex Vargas Phi candidate, who was also our fellow.

Presentation of the results of study part II: These results have been presented at different international forums (2008-European Association for the Study of Diabetes (EASD) – Annual Meeting)¹⁰, and also as an original paper has been accepted for publication in 2011.¹¹ The financial support from the OTKA has been indicated on all presentation (including the original paper).

Continuation: In addition that we plan to continue the study part I and II that resulted in original papers with an impact factor exceeding 5 and we presented both study parts at international forums there is an ongoing research on the effect of glucose, DPP-4 inhibitors and GLP-1 mimetic drugs on hepatic and pancreatic stellate cells (HSC and PSC). These ongoing investigations have been made possible that we have received both immortalized cell lines in an international cooperation (HSC-Prof Scott Friedman – NY, USA and Dr. Ralf Jesenosky -Germany), therefore it was possible to switch from animal studies and primary cell cultures. This research is ongoing in cooperation with the Semmelweis University 1st Institute of Pathology and Experimental Cancer Research with Ilona Kovalszky and will serve as a basis for the PhD work of Dr. Katalin Kiss. Although we have presented our preliminary results on international forums (United European Gastroenterology Week Oral Presentation-2010)¹⁴, the analysis of the results has been not fully completed yet and we are repeating certain experiments and extending the experimental setup therefore the final report might be too early on this point. Also I might not report the results of the C-virus positive study subgroup that has been incorporated as a smaller study subgroup in the original proposal due to some cooperation difficulties, provided that these are to be resolved we continue to extend the research with this study group also.

OTKA Zárójelentés

Összefoglalás magyar nyelven

A vizsgálat célja az entero-inzularis tengely lehetséges szerepének tanulmányozása volt a 2-es típusú diabetes (T2DM) kialakulásában és a kórlefolrásában. A vizsgálatokhoz nem csak T2DM betegeket, de összehasonlítás végett 1-es típusú cukorbetegeket (T1DM) már a pályázat benyújtásakor vizsgálni terveztünk.

Az eredeti célok megfogalmazásában a szélesebb körű betegpopuláció bevonása szerencsés lépésnek bizonyult. Az eddig már publikált, illetve közlésre elfogadott vizsgálataink 2 fő irányból új, sőt bizonyos tekintetben váratlanul új eredményeket hoztak.

I. vizsgálat rövid leírása:

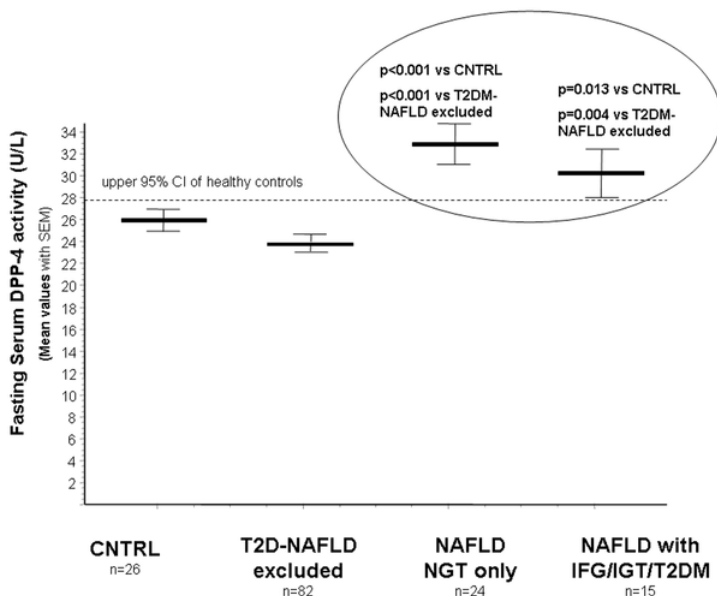
Egy keresztmetszeti tanulmány keretében a serum DPP-4 enzimaktivitását (sDPP-4) tanulmányoztuk olyan gliptin naïve betegekben, akik obesitással, inzulin rezisztenciával voltak jellemezhetőek.

A kórlefolrás jobb megértése érdekében –mesterségesen, hiszen a két kórkép a gyakorlatban nem válik szét- a vizsgált betegcsoportot olyan módon osztottuk fel, hogy voltak olyan betegek, akikben a szénhidrát (CH) anyagcserezavar dominált, de –legalábbis klinikumban használt megközelítés szerint- nem volt zsírmájbetegségük, ezzel egyidejűleg volt olyan –döntően hepatológiai ambulancián gondozott- betegcsoport, akikben a zsírmájbetegség (NAFLD) dominálta a klinikai képet, de normális volt a CH anyagcserejük, még OGTT során is. A (klinikai definíció szerint) nem átfedő betegcsoportok mellett természetesen voltak olyan vizsgálatban részt vevő betegek, akik mindkét csoporthoz tartoztak (NAFLD + T2DM vagy IFG/IGT) és a kontrollcsoportot alkotó egészséges személyek is.

A fenti –különleges- vizsgálati elrendezés lehetővé tette bizonyos kórtani jelenségek szétválasztását. Az inzulinrezisztencia megítélésére homeostasis model assessment (HOMA2-IR) indexet számoltunk a computer model (<http://www.dtu.ox.ac.uk>) alkalmazásával, amely a HOMA1 módszerhez képest jobb módszernek tartható.¹

Betegek: A sDPP-4 aktivitást kinetikus assay-vel mértük 39 NAFLD (F/M:19/20, átlagéletkor: 47.42 év) és 82 T2DM betegben (F/M:48/34, 62.8 év) és 26 (F/M:14/12, 35.3 év) kontroll személyben. 75 g CH OGTT - 39 NAFLD beteg: 24-NGT, 4-IGT or IFG (“prediabetes”), 11-típus 2 diabetes. (1. Ábra)

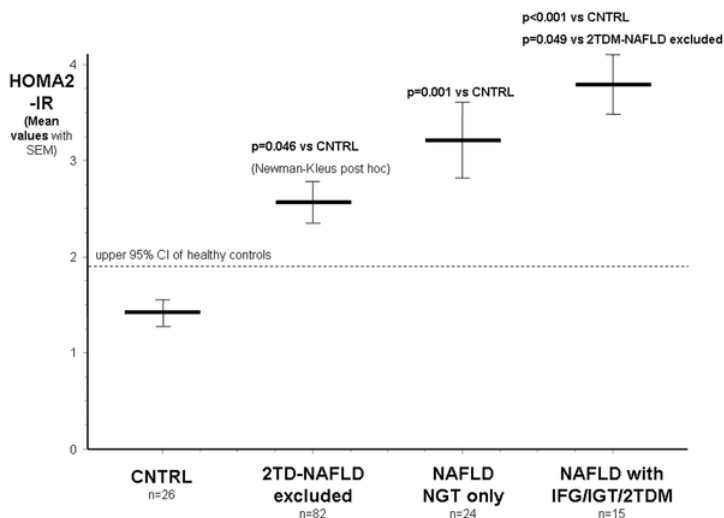
Eredmények: sDPP-4 aktivitás magasabb volt NAFLD betegekben mind az NGT-s (átlag: 33.08U/L, 95%CI:30.47–35.69), mind a kóros glükóz toleranciájú betegekben (átlag: 30.38U/L, 95%CI:27.08–33.68), mint a kontrollokban (25.89U/L,95%CI: 23.38–28.4, Newman-Kleus $p < 0.001$ and $p = 0.013$) vagy a T2DM betegcsoportban (feltéve, hogy az NAFLD-t klinikailag kizártuk) (átlag: 23.97U/L,95%CI: 22.32–25.6 $p < 0.001$ illetve $p = 0.004$).



1. Ábra Éhomi szérumban DPP-4 aktivitás egészséges kontrollszemélyekben és 2-es típusú cukorbetegségben (klinikai zsírmájbetegség nélkül), valamint zsírmájbetegségben (különböző glükóztoleranciával)

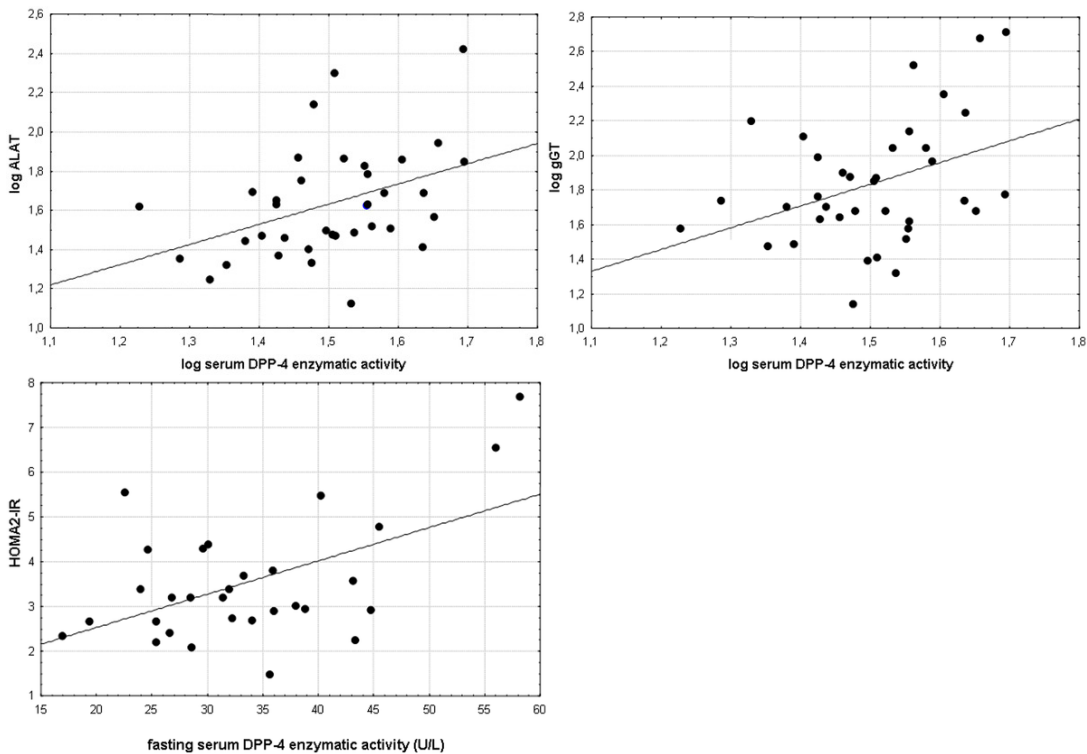
További eredményként lépcsőzetes emelkedést figyelhetünk meg a HOMA2-IR index értékekben vizsgált populációtól függően a következők szerint (2. Ábra):

HOMA2-IR: CNTRL: 1.44; T2D-csoport: 2.62 (p = 0.046 vs CNTRL, parametrikus tesztek); NAFLD(NGT): 3.23 (p=0.0013 vs CNTRL); NAFLD(IFG/IGT/type 2 diabetes): 3.82 (p<0.001 vs CNTRL, p = 0.049 vs 2TD csoport).



2. Ábra HOMA2-Insulin rezisztencia index értékek egészséges kontrollszemélyekben és 2-es típusú cukorbetegségben (klinikai zsírmájbetegség nélkül), valamint zsírmájbetegségben (különböző glükóztoleranciával)

Összefüggést találtunk az NAFLD miatt gondozott betegcsoporton belül a sDPP-4 és ALT: r = 0.4637, p = 0.0038 és γ GT: r = 0.4991, p = 0.0017 és HOMA2-IR: r = 0.5295, p = 0.0026 valamint a HOMA2-IR és az ALT: r = 0.4340, p = 0.0147 valamint a γ GT: r = 0.4128, p = 0.0210 között (3. Ábra).



3. Ábra Szignifikáns összefüggés a májbetegség biomarkerei (ALT - $r = 0.4087$; $p = 0.0120$, γ GT- $r = 0.3827$; $p = 0.019$) és a szérumban mért DPP-4 aktivitás, valamint a HOMA2-Insulin rezisztencia index és a szérumban mért DPP-4 ($r = 0.5295$; $p = 0.0026$) aktivitás között

Következtetések: Az éhomi szérumban mért DPP-4 aktivitás nem emelkedett 2-es típusú cukorbetegségben, amennyiben klinikailag nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) egyidejűleg nem áll fenn. A szérumban mért DPP-4 aktivitás NAFLD betegekben a májenzimokkal mutatott összefüggést és nem az éhomi plazma glükóz szinttel vagy a HbA1C értékekkel, amely erősíti az a feltételezést, hogy a szérumban mért DPP-4 enzim többszörösen hepaticus eredetű és hozzájárulhat a metabolikus romlás felgyorsulásához. A γ GT, ALT és a szérumban mért DPP-4 aktivitás közötti, valamint a HOMA2-IR indexek és a szérumban mért DPP-4 közötti összefüggés, a korábban egyéb aetiológiájú májbetegségben^{2,3,4} végzett vizsgálatok eredményeinek ismeretében felveti annak lehetőségét, hogy a szérumban mért DPP-4 aktivitás májbetegség új biomarkere.

Az 1-es vizsgálat eredményeinek bemutatása: Eredményeinket nemzetközi fórumokon (2008-Egyesült Európai Gastroenterológiai Hét (UEGW), 2009-Európai Társaság a Diabetes Tanulmányozásáért –(EASD) Éves Gyűlés) mutattuk be^{5,6}, illetve eredeti közlemény formájában 2010-ben nemzetközi publikációra is éretté vált.⁷ Mindhárom prezentáción (ideértve az eredeti közleményt is, amelynek eddig már több, mint 800 internetes megtekintése volt) az OTKA-tól kapott támogatást is feltüntettük.

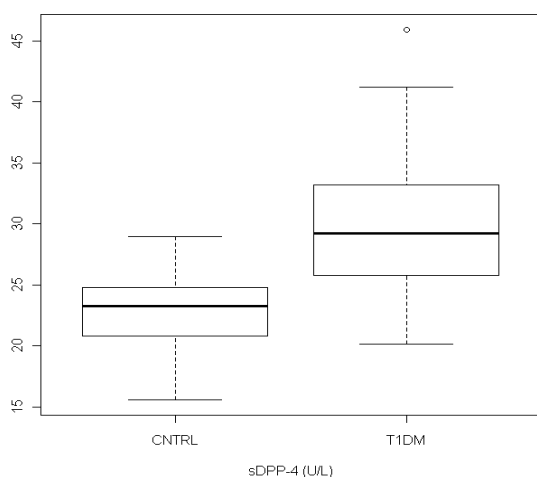
Aktualitás és hatás: Az elmúlt években tért nyert a DPP-4 gátlók alkalmazása a 2-es típusú cukorbetegségben, amelyek különös előnye, hogy a hypoglycaemia veszélye nélkül alkalmazhatók és általában nem eredményeznek testsúlynövekedést (többségükben testsúly neutrálisak). Habár a terápiás DPP-4-*incretin* tengely hatás kialakulásában döntően a lokális –a vékonybél capilláriságainak endotheljén elhelyezkedő membránhoz kötött- DPP-4 gátlás és ezen keresztül a felszabaduló biológiailag aktív intact *incretin*hormonok degradációjának gátlása felelős –amit közvetlenül humán vizsgálatokban nehéz volna mérni- a szérumban történő a biológiailag aktív intact *incretin*hormonok degradációjának kb 10-15%-a és a májban történő degradatio sem elhanyagolható. A vizsgálati eredményeink így –a kórtani folyamatok jobb megértése révén – illetve a tért nyerő klinikai terápiás lehetőségek révén különös aktualitást kaphatnak. Sőt az általunk is vizsgált NAFLD betegcsoport kezelésében –eredményeinkkel egybevágóan a jövőben akár a DPP-4 gátlóknak is szerepük lehet, erre utalhatnak azok az újabb állatkísérletes vizsgálatok is, amelyekben a DPP-4 gátlásnak extrapancreaticus védő hatását igazolták a diétával-indukált zsírszöveti gyulladásban és hepaticus steatosisban.⁸

II. vizsgálat rövid leírása:

A második vizsgálatba 1-es típusú cukorbetegeket (T1DM) vontunk be. A vizsgálatban nem csak a szérumban DPP-4 aktivitást határoztuk meg, hanem a CD3+ -CD4+/CD8+ lymphocyták sejtmembránjához kötött CD 26 expressziót is (FACS módszerrel), az eredmények több tekintetben is meglepetéssel szolgáltak.

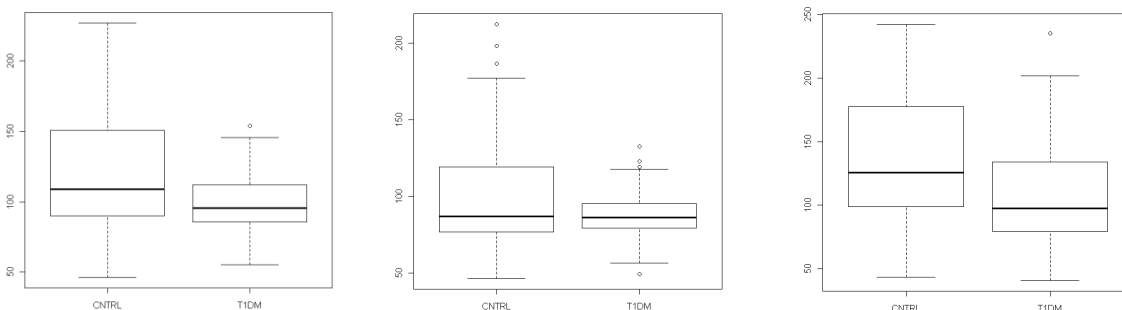
Betegek: A vizsgálatban 48 T1DM beteg (Nő/Ffi=20/28, átlagéletkor: 34.4év) vett részt, egészséges kontrollcsoportunk ezidőre 50 főre bővült (Nő/Ffi=39/11 átlagéletkor: 32,4év), ICA és GAD autoantitesteket is meghatároztuk 1-es típusú cukorbetegjeinkben, akikben a diagnózis felállítása óta eltelt idő átlagosan 13.4 év (± 9.76) volt.

Eredmények: Meglepetésszerűen magasabb szérumban DPP-4 aktivitást észleltünk 1-es típusú cukorbetegjeinkben, mint egészséges emberekben (30.069U/L vs 22.62 U/L, $p < 0.0001$), a sDPP-4 aktivitás nem különbözött az ICA vagy GAD antitest status szerint. A CD26 expressziója csökkent volt T1DM-ben minden vizsgált lymphocytá subpopulációban (4. és 5. ábra).



4. Ábra Az éhomi szérumban DPP-4 aktivitása (U/L) 1-es típusú cukorbetegjeinkben és egészséges emberekben. (30.069U/L vs 22.62 U/L, $p < 0.0001$)

5. Ábra CD26 expresszió boxplot analízise (median értékek feltüntetve) a CD3+, CD4+, CD8+ T lymphocytákon T1DM-ben. Az eredményeket ún. "mean fluorescent intensity" (MFI)-ben tüntettük fel



A

B

C

Csökkent CD26 expresszió T1DM-ben

A-CD3+ ($p = 0.001154$)

B CD4+ ($p = 0.03294$)

C CD8+ ($p = 0.00478$) lymphocytákon

Különös, meglepő eredmény született az I-es és II-es vizsgálat összevetéséből, ugyanis az 1-es típusú cukorbetegekben a sDPP-4 aktivitás magasabb (30,06,95%CI:21,85-45,94 U/L), mint a 2-es típusú cukorbetegekben (amennyiben a klinikailag NAFLD betegeket ez utóbbi csoportból kizárjuk-23,97-95% CI:22,32-25,61 p<0,01). Az eredmény azért meglepő, mert a DPP-4 gátló kezelés jelenleg csak 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében engedélyezett és előzőekben más munkacsoportok által közölt kisebb betegcsoportban készült vizsgálatok e tekintetben ellentmondó eredményt adtak.^{9,10,11}

Következtetések: Amellett, hogy egy közelmúltban megjelent tanulmányban a GLP1-receptoron keresztüli jelátvitelről bizonyítást nyert, hogy a perifériás regulatoros T-lymphocyták proliferációjának szabályozásában vehetnek részt¹², saját vizsgálataink, amely szerint a szérumban DPP-4 enzimaktivitása magasabb 1-es típusú cukorbetegjeinkben, mint akár egészséges embereknél, akár 2-es típusú cukorbetegjeinkben (ha azok klinikailag nem májbetegek is) további bizonyítékul szolgálhat a tekintetben, hogy autoimmun T1DM-ben az entero-inzularis axis megváltozott lehet. Megfigyelésünk, hogy a T-lymphocyták membránhoz kötött CD26 expresszió is csökkent minden vizsgált lymphocytáiban T1DM-ben a T-lymphocyták reguláció zavarának új eleme lehet.¹¹

Aktualitás és hatás: Az entero-inzularis (DPP-4-Incretin) tengely szerepét 1-es típusú cukorbetegségben vizsgálataink mellett, azoknak a humán alkalmazású gyógyszeres vizsgálatoknak az előzetes eredményei is megerősíteni látszanak, amelyekben DPP-4-gátlók kedvező glükóz-anyagcserére gyakorolt kedvező hatását tapasztalták T1DM-ben. A II-es vizsgálat és az ebből adódó eredmények Dr. Varga Tímea PhD jelölt tudományos tevékenységének is nagy részben alapját képezik.

A II-es vizsgálat eredményeinek bemutatása: Eredményeinket nemzetközi fórumokon (2008-Európai Társaság a Diabetes Tanulmányozásáért (EASD) – Éves Gyűlés) mutattuk be¹⁰, illetve eredeti közlemény formájában a 2011-es évben közlésre elfogadták.¹¹ Minden prezentáción (ideértve az eredeti közleményt is) akárcsak az I-es vizsgálat esetében az OTKA-tól kapott támogatást is feltüntettük.

A vizsgálatok folytatása: A mellett, hogy összességében az eredeti közleményekkel 5 fölötti impakt faktorhoz és több nemzetközi fórumon történt bemutatáshoz vezető I-es és II-es vizsgálatok folytatását és bővítését is tervezzük, olyan sejt-kísérletes munka is folyik, amelyben a glükóz, az incretin-agonisták és a DPP-4-inhibitorok hatását vizsgáljuk hepaticus és pancreaticus sejtekre (HSC, PSC). Kedvező fordulatoknak köszönhetően az immortalizált humán sejt vonalakat nemzetközi szervezés keretében kaptuk (HSC-Prof Scott Friedman – NY, USA, illetve Dr. Ralf Jesenfosky -Németország), így kiválthattuk az állatkísérletes sejt izolálást is. Ezeket a vizsgálatokat a SE I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben Prof. Kovalszky Ilonával közösen végezzük, a kutatások Dr. Kiss Katalin PhD hallgató munkájának alapjául is szolgálnak majd. Előzetes eredményekkel e tekintetben is megjelentünk már nemzetközi fórumokon (UEGW-oralis prezentáció-2010)¹⁴, mindazonáltal az eredmények végleges értékelése még nem fejeződött be, több sejt-kísérletet jelenleg ismétélünk, illetve bővítjük is a kísérletsorozatokat, ezért a részletes beszámoló még korainak tűnhet. Ugyancsak nem tudok még beszámolni az eredeti tervben egy kisebb vizsgálati alcsoportként megjelölt C-vírus pozitív májtranszplantált betegek vizsgálati eredményeiről, itt nem várt kooperációs nehézségekbe ütköztünk, ha ezek megoldást nyernek, a jövőben itt is folytatnánk a vizsgálatokat.

References:

1. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487–1495.
2. **Firneisz G**, Lakatos PL, Szalay F (2001) Serum dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26) activity in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 36: 877–880.
3. Andrieu T, Thibault V, Malet I, Laporte J, Bauvois B, et al. (2003) Similar increased serum dipeptidyl peptidase IV activity in chronic hepatitis C and other viral infections. *J Clin Virol* 27: 59–68.
4. Lakatos PL, **Firneisz G**, Borcsiczky D, Zalatnai A, Selmeci L, Szalay F. (2000) Elevated serum dipeptidyl peptidase IV (CD26, EC 3.4.14.5) activity in experimental liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 30 (9):793-7.
5. **Firneisz G**, Somogyi A, Varga T, Ghyczy D, Selmeci L, Tulassay Z, Feher J, Lengyel G. (2008) Serum dipeptidyl peptidase-4 activity: A novel liver test? Results of patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Gut* 57: A159:P0269, Suppl. 2.
6. **G. Firneisz**, T Varga, G. Lengyel, J. Feher, L. Selmeci, Z. Tulassay, A. Somogyi. (2009) Higher serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistance index in non-alcoholic fatty liver disease than in type 2 diabetes without liver disease. *Diabetologia* 52: S316,A:804 Suppl. 1
7. **Firneisz G**, Varga T, Lengyel G, Fehér J, Ghyczy D, Wichmann B, Selmeci L, Tulassay Z, Rácz K, Somogyi A. (2010) Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLoS One* 5(8):e12226.
8. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, Sakamoto E, Koganei M, Sasaki H, et al. (2011) Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 60(4):1246-57.
9. Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, et al. (2005) Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia* 48: 1168-1172.
10. Varga T, Somogyi A, Nagy G, Tulassay Z, Selmeci L, **Firneisz G**. (2008) Higher serum dipeptidyl peptidase-4 activity in type 1 diabetes mellitus than in type 2: a direct comparison. *Diabetologia* 51: S239, Suppl. 1
11. Tímea Varga, Anikó Somogyi, Gábor Barna, Barna Wichmann, Géza Nagy, Károly Rácz, László Selmeci, **Gábor Firneisz**. (2011) Higher serum DPP-4 enzyme activity and decreased lymphocyte CD26 expression in type 1 diabetes. Accepted for publication in *Pathology & Oncology Research*. on April 19, 2011
12. Hadjiyanni I, Siminovitch KA, Danska JS, Drucker DJ (2010) Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells. *Diabetologia* 53:730–740
13. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Gutin RS, Radionova AS, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose Control in patients with Type 1 diabetes—a pilot study. *Diabetologia* 2010; 53:39-77.
14. K. Kiss, K. Baghy, T. Varga, Z. Tulassay, I. Kovalszky, A. Somogyi, **G Firneisz** (2010) Incretin (GLP-1) mimetic Exendin-4 increases collagen III production of human hepatic stellate cells. *Gut* 59 (Suppl III) A79