

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Halmi Sándor

Anyagcsere paraméterek vizsgálata endokrin betegségekben

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Anyagcsere paraméterek vizsgálata endokrin betegségekben

Dr. Halmi Sándor

Témavezető: Dr. Bodor Miklós



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	5.
2. Bevezetés	7.
3. Irodalmi áttekintés	9.
3.1. Az insulinoma kialakulása, előfordulása és gyakorisága	9.
3.2. Az insulinoma klinikai képe és labordiagnosztikája	10.
3.3. Az insulinómák elhelyezkedése és a diagnosztikus képalkotás lehetőségei.....	11.
3.4. A nesidioblastosis fogalma	12.
3.5. Az FGF21 szerepe az anyagcserében	13.
3.6. Az FGF21 hatásmechanizmusa	14.
3.7. Az FGF21 és krónikus metabolikus megbetegedések kapcsolata.....	15.
3.8. Az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció kapcsolata	15.
4. Célkitűzések	16.
4.1. Az ASVS alkalmazása az insulinoma diagnosztikájában	17.
4.2. Az FGF21 meghatározása Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban	17.
5. Betegadatok és módszerek	19.
5.1. Betegadatok és módszerek endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiás betegeink ASVS vizsgálata során	19.
5.1.1. Betegcsoportok	19.
5.1.2. Az ASVS vizsgálat kivitelezése és értékelése	19.
5.2. Az FGF21 szint vizsgálata Hashimoto-thyreoiditisszel gondozott betegeinkben	22.
5.2.1. Betegcsoportok	22.
5.2.2. Vértvételi technika és az eredmények értékelésének módszerei	22.
5.2.3. Statisztikai elemzések	23.
6. Eredmények	24.

6.1. Eredményeink ASVS vizsgálatot követően	24.
6.2. Eredményeink az FGF21 szintek mérését követően	27.
7. Megbeszélés	33.
8. Összefoglalás.....	43.
9. Summary	45.
10. Irodalomjegyzék	48.
11. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista	54.
12. Tárgyszavak	56.
13. Keywords	56.
14. Köszönetnyilvánítás	57.

1. Rövidítések jegyzéke

ASVS: arterial stimulation venous sampling

CT: komputertomográfia

UH: ultrahang

FGF21: Fibroblast growth factor 21

HT: Hashimoto-thyreoiditis

NET: neuroendokrin tumor

pNET: pancreatikus neuroendokrin tumor

GEP: gastroenteropancreatikus

SSTR: somatostatin receptor

MEN: multiplex endokrin neoplasia

MRI: magnetic resonance imaging

SRS: somatostatin receptor szcintigráfia

PET: pozitronemissziós tomográfia

GLP-1: glukagonszerű peptid-1

FGFR: fibroblast growth factor receptor

KLB: β Klotho

FFA: free fatty acids

PPAR- α : peroxisoma proliferátor aktivált receptor alfa

DIO2: dejodináz-2 enzim

T4: tiroxin

T3: trijód-tironin

SCH: szubklinikus hypothyreosis

LT4: levotiroxin

TSH: thyreoidea stimuláló hormon

FT3: free triiodothyronine

FT4: free thyroxine

BMI: body mass index

LDL-C: low density lipoprotein cholesterin

HDL-C: high density lipoprotein cholesterin

hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein

CLIA: kemilumineszcens immunoassay

EDTA: etilén-diamin-tetraecetsav

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

aTPO: thyreoidea-peroxidáz autoantitest

non-HDL-C: nem magas sűrűségű lipoprotein koleszterin

HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein koleszterin

EUS: endoscopic ultrasound

IOUS: intraoperative ultrasound

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

SSA: somatostatin analóg

PRRT: peptid receptor radionuklid terápia

CgA: kromogranin A

¹⁸F-FDG-PET: fluorodeoxiglukóz pozitron emissziós tomográfia

PEG: polietilén

2. Bevezetés

Napjainkban a fejlődő laboratóriumi háttérnek és rohamosan fejlődő képalkotó technológiáknak köszönhetően egyre több endokrinológiai megbetegedés kerül diagnosztizálásra. A korai diagnózis alapvető, mivel a mihamarabbi definitív kezeléssel elkerülhető, illetve minimalizálható a betegségek kórlefordulásából adódó szövődmények kialakulása. Munkánkban olyan anyagcsere paramétereket vizsgáltunk, amelyek nemcsak a diagnózis felállításában segíthetnek, hanem prediktív faktorként, valamint a kórlefordulás követésében is hasznosak lehetnek, illetve segítségükkel új terápiás lehetőségek is megnyílhatnak a kezelési protokollokban.

Az insulinoma, annak ellenére, hogy előfordulása viszonylag ritka, mégis a hasnyálmirigy leggyakrabban előforduló neuroendokrin daganata [1]. Sokszor a klinikai tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között hosszú évek telnek el, melyek során az insulinómás betegek egészségi állapota a főként a vegetatív idegrendszert károsító hypoglycaemiás rosszullétek miatt folyamatosan romlik [2-4]. Az elhízás is a kórkép igen gyakori velejárója [5], melynek következménye a metabolikus disregulatio, generalizált atherosclerosis, végső soron a cardiovascularis megbetegedések kialakulása. Az insulinoma korai felismerése több okból kifolyólag is nehezített. Egyrészt a klinikai tünetek gyakran nem egyértelműek, viszonylag könnyen összetéveszthetőek más kórképekkel, másrészt maga a solid hasnyálmirigy daganat is kisméretű, mely a diagnosztikai képalkotást jelentősen megnehezíti [6, 7]. A korai felismerés elengedhetetlen a mihamarabbi kezelés megkezdéséhez, valamint az esetleges komplikációk kialakulásának elkerülése érdekében. Az insulinoma sebészi megoldása kuratív, ehhez azonban nélkülözhetetlen a daganat preoperatív minél pontosabb lokalizációja [6]. Manapság az újabb, modernebb képalkotó vizsgálatok elterjedésével a szelektív intraarteriális calcium stimulációs CT angiographia (arterial stimulation venous sampling, ASVS) kissé háttérbe szorult, de ennek ellenére továbbra is jelentős szerepe van az insulinoma diagnosztikájában. Az ASVS vizsgálat segítségével a vizsgált elváltozásról nemcsak morfológiai képet kapunk, hanem igen fontos adatokat is nyerünk a daganat hormontermelő funkciójával kapcsolatban [8]. A vizsgálat során alkalmazott calcium stimuláció hatására felszabaduló kóros inzulin-többlet detektálásának és mérésének segítségével meghatározható a kisméretű insulinoma helye a pancreasban, az adott artéria ellátási területének megfelelő pancreas harmadra történő lokalizációja, illetve ennek segítségével differenciálni tudjuk, hogy az endogén hyperinsulinaemiával járó elváltozás háttérében insulinoma vagy nesidioblastosis (diffúz béta-sejt hyperplasia által okozott

hyperinsulinaemiás hypoglycaemia) okozza-e a kóros mértékű inzulinfelszabadulást [9]. Ennek jelentősége abban rejlik, hogy a két kórkép kezelése merőben más megközelítést igényel. Míg insulinoma esetében sebészi beavatkozás szükséges, addig nesidioblastosisnál a gyógyszeres terápia a célravezető [10, 11]. Az újabb, utóbbi évtizedben elérhetővé vált diagnosztikai technikák sokszor költségesek, nehezen elérhetőek, több esetben diagnosztikus értékük korlátozott, és funkcionális információt sem szolgáltatnak, így az ASVS szerepe, jelentősége még napjainkban sem megkérdőjelezhető.

A 21-es fibroblast növekedési faktor (FGF21) egy peptid hormon, melynek a szénhidrát-, és lipid anyagcsere, valamint a testsúly szabályozásában van kiemelkedően fontos szerepe. Több szervben is kialakuló jótékony hatásai védelmet nyújtanak az atherosclerosis és a zsírmáj ellen, valamint anti-inflammatorikus hatásokat is megfigyeltek 2-es típusú cukorbetegségben (type 2 diabetes mellitus, T2DM) [12]. Vérben mérhető szintjei emelkedést mutatnak különböző anyagcsere eltérések megjelenése során, így metabolikus megbetegedések pl. diabetes mellitus kialakulása is megjósolható segítségével [13]. Ennek a prevenció szempontjából van kiemelkedő jelentősége, ugyanis felhívhatja a figyelmet a romló metabolikus státuszra még a komplikációk megjelenése előtt, ezáltal az időben megkezdett megfelelő terápiás lépésekkel, életmódbeli változtatásokkal a cardiovascularis szövődmények megjelenése, a szív-érrendszeri megbetegedések kialakulása lassítható, illetve elkerülhető.

Köztudott, hogy az anyagcsere szabályozásában kiemelkedő szerepe van a pajzsmirigynek. Habár állatkísérletek során sikerült összefüggéseket találni az FGF21 szintje és a pajzsmirigyfunkció között, mindezidáig humán vizsgálatok csak korlátozott számban állnak rendelkezésre, az eddigi eredmények is ellentmondásosak [14-20]. A Hashimoto-thyreoiditis (HT) a leggyakoribb szervspecifikus autoimmun megbetegedés, mely a pajzsmirigy alulműködés leggyakoribb kiváltó oka. A kórkép obesitással, atherosclerosis kialakulásával, számos cardiovascularis megbetegedéssel és rosszindulatú pajzsmirigy daganat kialakulásával is összefüggésbe hozható [21, 22]. Mindezidáig a szérum FGF21 szintek és felnőtt Hashimoto-thyreoiditises betegek pajzsmirigyfunkciója, valamint különböző metabolikus-, és anyagcsere paramétereik közötti kapcsolat nem volt vizsgálva. Ezen kapcsolatok részletesebb feltérképezésével elgondolásunk szerint jobban megismerhetjük a HT-s betegek anyagcsere disregulációjának részleteit, ezáltal újabb terápiás lehetőségek nyílnak meg a súlyos anyagcsereciklus elkerülésére, valamint a későbbi komplikációk, az obesitas, atherosclerosis, cardiovascularis megbetegedések kialakulásának megelőzésére, egy minőségibb, hosszabb várható élettartamot biztosítva ezen betegcsoportban.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Az insulinoma kialakulása, előfordulása és gyakorisága

A neuroendokrin tumorok (NET) a daganatos elváltozások egy ritka, heterogén csoportja, mely leggyakrabban a gastroenteropancreatikus (GEP) traktusban vagy a tüdőben alakul ki. Ezen daganatok sejtmembránján megfigyelhető a somatostatin receptorok (SSTR), legfőképpen a 2-es altípus túlzott expressiója [23]. Az utóbbi években a NET-ek incidenciája és prevalenciája ugrásszerűen megemelkedett, részben a technika fejlődésének köszönhető korai felismerés, illetve az egyre korszerűbb kezelés miatti hosszabb várható élettartam miatt [24].

A pancreatikus neuroendokrin tumorok (pNET) a hasnyálmirigy neuroendokrin sejtjeiből kialakuló daganatok [25]. Sajátosságukat az adja, hogy bizonyos pancreatikus neuroendokrin tumorok neuropeptideket és hormonokat képesek előállítani, illetve szekretálni, melyek különböző klinikai tüneteket okozó kórképek kialakulásához vezetnek, mint például a Zollinger-Ellison szindróma, mely gastrin túltermeléssel, vagy az insulinoma, mely hyperinsulinaemiával jár [26].

Az insulinoma egy ritka, a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből kiinduló daganat, melynek incidenciája 1-4/1 millió fő/év [27, 28], ugyanakkor ritka előfordulása ellenére a pancreas leggyakrabban kialakuló neuroendokrin tumora. A legtöbb insulinoma sporadikus előfordulású, habár az esetek 5-10%-ban multiplex endokrin neoplasia (MEN) szindróma részeként vagy még ritkább esetben a neurofibromatosis I. típusában vagy sclerosis tuberosában jelenhet meg [1]. A genetikai szindrómák autoszomális domináns öröklődésűek és általában magas penetranciával és változó expresszivitással járnak, a típusos klinikai tünetek pedig korán, általában 30 éves kor alatt jelentkeznek [2].

Az endokrin tumor szindrómákhoz társuló esetek korai kivizsgálása és megfelelő kezelése még fontosabb, mivel a MEN-1 szindrómás esetekben az insulinoma 16-25%-a malignus, így az időben történő felismerés a beteg életkilátásait jelentősen megnövelheti [29, 30]. A sporadikusan előforduló insulinómák javarészt középkorú betegekben alakulnak ki, de bármely életkorban előfordulhatnak, 60%-os női predominanciával, ugyanakkor az esetek 87-95%-ban az insulinómák benignusak és soliter elhelyezkedésűek, mely hatékony és gyors sebészi terápiát tesz lehetővé [1, 28, 31].

3.2. Az insulinoma klinikai képe és labordiagnosztikája

Az insulinoma pontos diagnózisa gyakran késik és csak a klinikai tünetek megjelenése után hosszú évekkel következik be [2, 5]. A klinikai képet meghatározó vegetatív és neuroglycopeniás tünetek a hyperinsulinaemiás hypoglycaemia esetén alakulnak ki. A neuroglycopeniás tünetek közül a legárulkodóbb a zavartság, homályos látás, fejfájás, konvulziók és a megváltozott tudatállapot, míg a vegetatív tünetek közül az izzadás, gyengeség, palpítőérzés, éhségérzet és különböző paraesthesiák fordulnak elő [1].

Sok esetben a felismerés késik, ilyenkor a diverz neurológiai és pszichiátriai tünetek jelenléte évekkel megelőzheti a pontos diagnózist. Az elhúzódó hypoglycaemiás kóma átmeneti vagy maradandó agyi károsodáshoz vezethet, emiatt is kulcsfontosságú a diagnózis minél hamarabbi felállítása és ezáltal a súlyos neurológiai szövődmények megelőzése [5]. A definitív diagnózisig eltelt idő általában 2 év, de nem ritka, hogy 5, vagy annál több év is eltelik annak felállításáig, mely idő alatt az ismételten előforduló hypoglycaemiás epizódok folyamatosan károsíthatják a vegetatív idegrendszert [2-4]. A hyperinsulinaemiát követő jelentős és gyakori éhségérzet következtében kialakuló testsúlygyarapodás ugyancsak a kórkép gyakori velejárója, mely az esetek 39-50%-ban megfigyelhető [2, 5, 32].

Az endogén hyperinsulinaemiával járó hypoglycaemiát mindenképpen igazolni kell. Insulinoma lehetőségére elsősorban a Whipple-triász jelenlétének kell gondolni. A Whipple-triász teljesül, amikor dokumentált (plazma glükóz szint $<2,5$ mmol/l), klinikai tünetekkel járó hypoglycaemiás rosszullét jelentkezik, mely glükóz adására azonnal megszűnik [2, 33]. A Whipple-triász teljesülésével felmerülő diagnózist az úgynevezett éhezési teszttel lehet igazolni. A 72 órás éhezés során fellépő hypoglycaemia alatt párhuzamosan mért béta-sejt polipeptid értékek (inzulin >4 μ U/ml, C-peptid >0.2 nmol/l és proinzulin >5 pmol/l) az esetek 99%-ban diagnosztikus értékűek [1, 2].

3.3. Az insulinómák elhelyezkedése és a diagnosztikus képalkotás lehetőségei

A daganat sebészi eltávolítása a legtöbb esetben kuratív. A széleskörben elérhető hagyományos képalkotási eljárásokkal a tumor lokalizációja sok esetben nehézkes, mivel az insulinómák gyakran kisebb, mint 2 cm átmérőjűek [6, 7]. MEN-1 szindrómás betegek esetében az insulinómák mérete általában 1-3 cm közöttiek és multifokális elhelyezkedésűek [7]. A béta-sejtek egyenlő megoszlásban helyezkednek el a hasnyálmirigy állományában, így az insulinómák a pancreason belül bárhol kialakulhatnak, ugyanakkor az extrapancreaticus elhelyezkedés igen ritka (<2%) [7, 34, 35]. Az inzulintermelő daganat a hasnyálmirigyen kívül kialakulhat a duodenumban, a vesékben, a lépben, az appendixben, a lép körüli szövetekben, ill. a duodenohepatikus-, és a Treitz-szalag mentén is, a szokatlan megjelenési helyen a tumor megtalálása nem kis kihívást jelent [35].

A sebészi beavatkozás során a fő cél minimalizálni a hasnyálmirigy endokrin és exokrin funkció vesztesét, megóvva ezzel a maradék hasnyálmirigy funkciót. Ez a takarékos, parenchyma-megtartó partialis pancreatectomia vagy tumor enucleatio azonban csak a daganat megfelelő preoperatív lokalizációját követően valósulhat meg. A hagyományos nem invazív képalkotó eljárások, mint a hasi UH vizsgálat (9-63%), a kontrasztanyag CT (63-94%) és az MRI (60-90%) vizsgálatok diagnosztikus találati aránya némely esetben nem elégséges [1]. Azokban az esetekben, amikor a fentebb említett vizsgálatokkal nem sikerül pontosan lokalizálni a daganatot, egyéb diagnosztikus eljárások szükségesek.

A neuroendokrin sejtek különböző peptidok szekrécióján keresztül kommunikálnak a célsejtekkel az azokon található serkentő vagy gátló receptorokon keresztül. Ezek közül a legnagyobb jelentőséggel a somatostatin receptorok rendelkeznek, melyeknek emberben 5 altípusa ismert (SSTR1-5). Gyakran ugyanazon sejtekben több receptor altípus is megtalálható, azonban kifejeződésük mértéke különbözik a normál, illetve a daganatos sejtípusokban [36]. A SSTR-ok eloszlása a különböző neuroendokrin daganatokban eltérő, mely legfőképpen a daganat típusától és differenciáltsági fokától függ. A pancreaticus elhelyezkedésű neuroendokrin daganatok közül az insulinómák SSTR2-t 70%-ban, SSTR1-et 60%-ban, SSTR3-at 35%-ban és SSTR4-et 3%-ban expresszálnak [37].

A somatostatin receptor szcintigráfia (SRS) egy olyan nukleáris képalkotó vizsgálat, mely során radiofarmakkal megjelölt somatostatin analóg molekula segítségével azonosítható a somatostatin receptort expresszáló NET. A receptor-ligand kötődést követően a

radiofarmakonnal megjelölt molekula gamma sugárzást bocsájt ki, így gamma kamera segítségével a tracer molekula és annak eloszlása vizualizálható, ezzel lokalizálva a daganatot [38]. Insulinómás esetekben a somatostatin receptor szcintigráfia 47-60%-os szenzitivitással rendelkezik [1, 39].

Az endoscopos UH technika, melynek során a duodenumba vezetett ultrahang fej – közelebb kerülve a hasnyálmirigyhez, mint a transdermalis hasi UH- akár a 92,6%-os szenzitivitást is elérheti, azonban jelenleg az insulinómák legmagasabb arányú lokalizációját a ⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT-vel lehet elérni, melynek találati aránya kiemelkedő, 97,7% [40, 41]. Az utóbbi eljárás jelentős korlátja a kevés helyen való elérhetőség és a rendkívül magas ára.

Invazív eljárásokkal, mint például az endoscopos ultrahanggal vagy a szelektív intraarteriális calcium stimulációval (ASVS) a találati arány jelentősen javul, habár ezen vizsgálatok eredményessége nagyban függ az adott központ technikai felszereltségétől és a vizsgáló orvos szakmai jártasságától is.

A preoperatív lokalizáció azért is kiemelt fontosságú, mivel az esetek 9-23%-ban intraoperatív módon sem inspectióval, sem palpatióval nem lehet a daganatot megtalálni [7].

3.4. A nesidioblastosis fogalma

Endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiával járhat egy ugyancsak hasnyálmirigy eredetű elváltozás, az úgynevezett nesidioblastosis is. Habár korábban javarészt csecsemőkben és gyermekekben figyelték meg, de mára már egyre több irodalmi adat áll rendelkezésünkre felnőtt betegek kapcsán is. Diagnosztikai nehézségét az adja, hogy klinikai tünetei gyakorlatilag megegyeznek az insulinómában leírtakkal.

Magát a kifejezést Laidlaw használta először, 1938-ban, a betegséget a pancreas szigetsejtjeinek hyperplasiájával, endokrin sejtjeinek dysplasiájával és ductoinsularis proliferatioval jellemezte [42].

A nesidioblastosis diffúz vagy fokális formákban jelenhet meg. A diffúz forma felnőttekben jóval gyakoribb, a fokális forma ugyanakkor ritkaságnak számít [43, 44]. A felnőttekben kialakuló nesidioblastosis etiológiája mai napig nem tisztázott, néhány tanulmány felveti a kapcsolatot a gyomor bypass műtét és a nesidioblastosis kialakulása között. A műtétet

követő hormonális változások, főleg a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1), hatással lehetnek a pancreas béta-sejtjeinek proliferációjára [45, 46].

A jelen tanulmányunkban vizsgált szelektív intraarteriális calcium stimulációs angiographiás technika azon a megfigyelésen alapszik, hogy a parenterálisan beadott calcium nagymértékű inzulin felszabadulást hoz létre a hasnyálmirigy túlműködő béta-sejtjeiben, mely jelenség a fiziológiásan működő béta-sejtek esetében nem figyelhető meg [1].

Az ASVS vizsgálat során a hasnyálmirigyet ellátó főbb artériák, az arteria gastroduodenalis, az arteria mesenterica superior és arteria lienalis, katéteren át beadott calciummal végzett stimulációját követően vérvételek történnek a jobb vena hepaticán keresztül [47]. Az eljárás előnye, hogy az insulinoma lokalizációján túl a morfológiai képet funkcionális információval is kiegészíti, így a szenzitivitás 62,5%-100%-ra, míg a specificitás 89,2%-ra emelkedik [7].

3.5. Az FGF21 szerepe az anyagcserében

A 21-es fibroblast növekedési faktor (FGF21) egy parakrin és endokrin módon ható peptid hormon. Fontos szerepet játszik a szervezet energiaegyensúlyának és a testsúly szabályozásában. Az FGF21 a fibroblast növekedési faktorok népes családjába tartozik és számos célszerven fejti ki hatását.

Egérkísérletek során igazolták, hogy az FGF21 csökkenti a vércukorszintet, a trigliceridszintet és elősegíti a testsúlycsökkenést, továbbá az FGF21 magas szérumszintje megakadályozta a zsíros étrenden lévő egerek testsúlygyarapodását is [12, 48]. Humán vizsgálatok során azonban nem sikerült alátámasztani az FGF21 vércukorcsökkentő hatását, de jótékony hatásai dyslipidaemiákban és zsírmájban egyértelműen igazolódtak.

Emberben az FGF21 szerepet játszik a makrotápanyagok preferenciájában, éhséghormonként és stressz indukálta hepatokinként viselkedik, valamint az anyagcserefolyamatok postprandiális regulátoraként működik. Az FGF21-nek protektív szerepet tulajdonítunk a nem alkoholos eredetű zsírmájban és ennek gyulladásszerű formájában is [12].

Az FGF21 főleg a májban szintetizálódik, de expresszálódik a hasnyálmirigyben, a vázizomban, a zsírszövetben, a hypothalamusban és a herékben is [49, 50].

3.6. Az FGF21 hatásmechanizmusa

A célszerveken az FGF21 az FGF-receptor (FGFR) szupercsaládhoz tartozó tirozinkináz típusú receptoraihoz kötődik, azokat aktiválja obligát koreceptora, a β Klotho (KLB) segítségével, mely egy FGFR kötő single-pass transzmembrán fehérje [12, 50]. Az FGF21 az emberi szérumból és a cerebrospinalis folyadékból is kimutatható [51].

A szabad zsírsavak (FFA) a peroxisoma proliferátor aktivált receptor alfa aktiválásán keresztül (PPAR- α) megemelik az FGF21 szintjét, míg éhezés állapotában az FGF21 gátolja a lipolízist és a szabad zsírsav képződést. Ezen összefüggés felveti egy nagyon fontos szabályozó rendszer jelenlétét, mely a zsírszövet és a máj kommunikációja között végez finomhangolást [52].

Egy nemrég megjelent tanulmány során Nason és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a májban termelődő FGF21, centrális hatásának köszönhetően, szerves részét képezi a glukagon testsúlycsökkentő hatásának kialakításában [53]. Metabolikus hatásai mellett az FGF21-nek anti-inflammatórikus hatást is tulajdonítanak, melyet kettes típusú cukorbetegségben és diabeteses perifériás neuropathiában szenvedő betegekben figyeltek meg [54-56]; ezeken túl úgy tűnik, hogy az obesitással összefüggő hypothalamikus inflammációs folyamatra is kedvezően hat [50, 57].

A vérben keringő FGF21 indirekt immunmoduláló hatással is rendelkezik az aktivált monociták glükóz felvételének befolyásolásán keresztül [58, 59].

3.7. Az FGF21 és krónikus metabolikus megbetegedések kapcsolata

Emelkedett FGF21 szintek mérhetőek obesitásban [60], dyslipidaemiában [61], metabolikus szindrómában [60], diabetes mellitusban [62], nem alkoholos eredetű zsírmájban, coronaria betegségekben [63], atherosclerosisban [64], akut myocardialis infarctusban [65], diabeteses nephropathiában [66], és artériás hypertensióban [67] szenvedő betegek esetében.

Az FGF21 szintje a vércukor emelkedésével együtt nő, humán kutatások alapján a cukorbetegség kialakulását előrevetíti, valamint összefüggésbe hozható a kettes típusú cukorbetegségben kialakuló nephropathia korai stádiumaival. Ezek alapján kimondható, hogy az FGF21 a metabolikus betegségek kialakulásának egy korai indikátora lehet. A fentebb említett krónikus betegségekben mért magasabb FGF21 szint egy adaptív folyamat részjelensége lehet, mely során a protektív mechanizmusok kimerülésével egy FGF21 rezisztens állapot alakul ki, ahol a célszerveken már nem alakulnak ki az FGF21 kívánt, jótékony hatásai [13].

3.8. Az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció kapcsolata

A fentebb már említett FGF21 anyagcserére kifejtett finomhangoló jellegű hatása már korábban is felhívta a figyelmet egy esetleges kapcsolat jelenlétére az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció között. Hörcsögműkísérletek igazolták, hogy FGF21 infúzió beadását követően a dejodináz-2 (DIO2) enzim upregulációja figyelhető meg a hypothalamusban és az interscapuláris barna zsírszövetben [68]. A DIO2 enzim alakítja a tiroxint (T4) biológiailag aktív formává, trijód-tironinná (T3). A DIO2 enzim magas expressziója figyelhető meg a hypothalamikus tanyocitákban, így a következményesen megváltozott hypothalamikus T3 koncentráció befolyásolja az étvágyat és hat a szervezet energiaszabályozására [69]. Állatkísérletekben a T3 kezelés PPAR dependens útvonalon fokozta az FGF21 hepaticus kifejeződését, míg FGF21 adása csökkentette a pajzsmirigy hormonszinteket, melyek alapján egy oda-vissza ható kapcsolat áll fenn az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció között [70-72].

Annak ellenére, hogy az állatkísérletek alapján nagy valószínűséggel szoros összefüggés van az FGF21 és pajzsmirigyfunkció között, humán vonatkozásban csak limitált

és nem egyértelmű vizsgálatok állnak rendelkezésünkre, melyek mind hypo-, mind hyperthyreosisban is emelkedett FGF21 szinteket találtak [14-20].

A Hashimoto-thyreoiditis (HT) egy szervspecifikus autoimmun megbetegedés, mely a pajzsmirigy alulműködés leggyakoribb oka, prevalenciája 5,8-14,2%. A HT összefüggésbe hozható különböző cardiovascularis megbetegedésekkel, atherosclerosissal, obesitással, és rosszindulatú pajzsmirigy elváltozásokkal [21, 22].

Egy friss tanulmányban Drongitis és munkacsoportja 30 Hashimoto-thyreoiditises gyermek és fiatal serdülő vérmintáját vizsgálta, ahol valamennyiüknél subclinikus hypothyreosisos állapota (SCH) állt fenn. Eredményeik szerint a mért FGF21 szintek nem voltak alacsonyabbak a SCH-s csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva, és az emelkedés mértéke sem volt szignifikáns levotiroxin (LT4) kezelést követően sem [73]. Irodalmi adatok alapján az FGF21 szint kapcsolatát, esetleges összefüggéseit a különböző metabolikus-, és pajzsmirigy paraméterekkel célzó vizsgálat ezidáig nem történt felnőtt, Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban.

4. Célkitűzések

4.1. Az ASVS alkalmazása az insulinoma diagnosztikájában

Retrospektív vizsgálatunkban az ASVS hatékonyságát vizsgáltuk olyan hyperinsulinaemiával járó hypoglycaemiás betegekben, ahol a hagyományos képalkotó eljárásoknak nem sikerült megtalálni a kóros inzulin-többlet forrását.

Vizsgálataink során az alábbiakat vizsgáltuk:

- a./ Az ASVS szenzitivitásának meghatározása endogén hyperinsulinaemiával járó hypoglycaemiás betegekben és annak összevetése az irodalmi adatokkal.
- b./ A vizsgálat során mért inzulin-többlet dinamikájának megfigyelése.
- c./ Az inzulin-többlet összehasonlítása insulinómás és nesidioblastosisos esetekben.
- d./ Az ASVS vizsgálat összehasonlítása az újabb diagnosztikai technikákkal a rendelkezésünkre álló legújabb irodalmi adatok alapján.
- e./ A vizsgálat szövődmenyrátájának megfigyelése.
- f./ A betegek vizsgálat utáni követése, a kezelés sikerességének értékelése.
- g/ Az ASVS vizsgálat használhatóságának megítélése napjainkban.

4.2. Az FGF21 meghatározása Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban

Napjainkig az FGF21 szint kapcsolatát a metabolikus-, és pajzsmirigy paraméterekkel eddig még nem vizsgálták felnőtt, Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban.

Munkánk során az alábbiakat tűztük ki célul:

- a./ Az FGF21 szintjeinek és a pajzsmirigyhormonok (TSH, FT3, FT4) közötti összefüggések keresése, értékelése, azok irodalmi adatokkal való összevetése.

b./ Az FGF21 szint és pajzsmirigyfunkció közötti összefüggések keresése Hashimoto-thyreoiditises betegekben.

c./ Az FGF21 szintek összevetése különböző metabolikus-, és anyagcsere paraméterekkel, ill. a metabolizmust is befolyásoló egyéb faktorokkal, mint a BMI, trigliceridszint, LDL-C, HDL-C, hsCRP, életkor.

d./ Egy gondozott, kezelt és levotiroxinnal megfelelően szubsztituált Hashimoto-thyreoiditises beteganyag metabolikus paramétereinek, FGF21 szintjeinek összehasonlítása nem pajzsmirigybetegekével, ill. ezen eredmények értékelése, abból konklúzió levonása.

e./ Eredményeink alapján új terápiás lehetőségek keresése a Hashimoto-thyreoiditises beteganyag metabolikus zavarokhoz társuló komorbiditásainak megelőzésében, kezelésében.

5. Betegadatok és módszerek

5.1. Betegadatok és módszerek endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiás betegeink ASVS vizsgálata során

5.1.1 Betegcsoportok

9 beteg adatainak, eredményeinek retrospektív vizsgálatát végeztük, akiket 2006 és 2021 között a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Tanszékén kezeltünk. Valamennyi, a vizsgálatba bevont betegnél az insulinoma típusos tünetei jelentkeztek, valamint a diagnózist a szükséges laboratóriumi vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Az endogén hyperinsulinaemia által kiváltott hypoglycaemiát a 72 órás éhezési teszt során észlelt, klinikai tünetekkel járó, dokumentált hypoglycaemiás epizód (vércukorszint <2,5 mmol/l) során mért emelkedett inzulin és C-peptid szintekkel igazoltuk (Inzulin >4 μ U/ml, C-peptid >0,2 nmol/l).

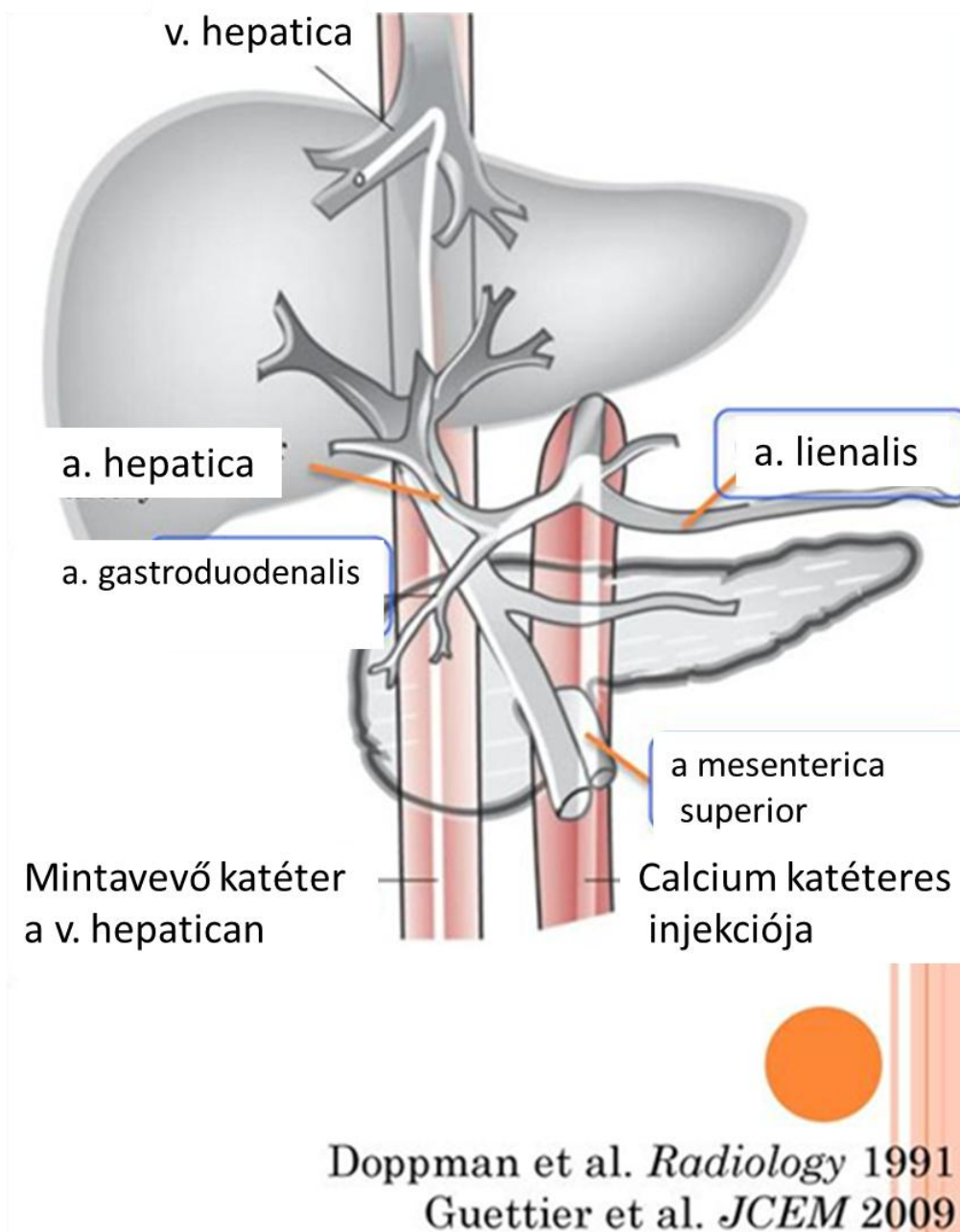
A betegek átlagéletkora 45 ± 25 év volt 7:2 arányú férfi túlsúllyal. Csak olyan betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknél a hagyományos képalkotó módszerekkel, mint a hasi UH, CT vagy MRI vizsgálatok, a hyperinsulinaemia kiváltó okát nem sikerült megtalálni. Az olyan betegeket, akiknél egyértelműen antidiabetikum okozott iatrogén hypoglycaemiát, vagy a kórtörténetben diabetes mellitus szerepelt, kizártunk.

5.1.2. Az ASVS vizsgálat kivitelezése és értékelése

A szelektív angiographia során, a jobb oldali femoralis artéria punkcióját követően a nagyobb pancreast ellátó artériákat egymás után külön-külön katéterizáltuk; sorrendben az arteria gastroduodenalist, majd az arteria mesenterica superiort, végül az arteria lienalist. 4 ml 10%-os calcium glükonát oldatot adtunk be az egyes artériákba. A mintavételi katétert a jobb oldali femoralis vénán keresztül vezettük fel a jobb vena hepaticába.

A vizsgált pancreasrégiót ellátó artériák szelektív calcium stimulációja előtt, majd a calcium stimulációt követően 30, 60, és 120 másodperccel a jobb oldali vena hepaticában lévő katéteren keresztül mintavételek történtek (1. ábra). A minták közül a legmagasabb mért inzulin szintet használtuk fel összehasonlításképp. Az alapértékhez képest több mint 1,5-szeres emelkedést tekintettük szignifikánsnak, mely a hasnyálmirigyben lévő insulinoma elhelyezkedését is igazolta.

Az inzulin szinteket a levett vérmintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézete mérte le kemilumineszcens immunoassay (CLIA) technikával Liaison XL analizátor segítségével (Diasorin Inc, Stillwater, MN, USA).



1. **Ábra:** Az ASVS vizsgálat menetét mutatja be. A jobb oldali femoralis artéria punkcióját követően a nagyobb pancreast ellátó artériákat egymást követően katéterezzük (a. gastroduodenalist, majd az a. mesenterica superiorit és végül az a. lienalist). Intraarteriálisan calcium glükonát oldatot fecskendezünk be. A jobb oldali vena femoralison keresztül a vena hepaticában pozícionált mintavevő katéteren keresztül, a calcium stimulációt követően történnek a mintavételek.

5.2. Az FGF21 szint vizsgálata Hashimoto-thyreoiditisszel gondozott betegeinkben

5.2.1. Betegcsoportok

Hashimoto-thyreoiditis miatt gondozott betegeink szérum FGF21 szintjének összefüggéseit vizsgáltuk lipid-, és pajzsmirigy paramétereikkel.

80 kaukázusi rasszhoz tartozó HT-s beteg (75 nő és 5 férfi; az átlagéletkor 47 ± 13 év, a betegség átlagos fennállásának ideje $6,7 \pm 4,5$ év voltak) és 82 kaukázusi kontroll (n=82, 76 nő és 6 férfi, átlagéletkor 46 ± 14 év volt) lett a vizsgálatba bevonva a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Endokrinológiai Tanszékének endokrinológiai szakrendelése által.

A Hashimoto-thyreoiditises betegcsoport pajzsmirigy-alulműködés miatt adekvát dózisú levotiroxin szubsztitúcióban részesült, a tiroxin napi átlagos dózisa $1,16 \mu\text{g}/\text{ttskg}$ (interquartilis tartomány, IQR: 0,85-1,47) volt. Várandós kismamák, rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő, ill. diabetes mellitussal, valamint egyéb autoimmun eredetű megbetegedéssel rendelkező betegek kizárásra kerültek.

A kontroll csoport tagjai korra, nemre és BMI értékre voltak illesztve, valamint kórtörténetükben nem szerepelt pajzsmirigybetegség és TSH, fT4, és fT3 értékeik is a normál tartományon belül voltak. A tanulmány a Debreceni Egyetem Tudományetikai Bizottsága engedélyével történt. Minden beteg és a kontrollcsoport tagjai is beleegyeztek a vizsgálatba.

5.2.2. Vérvételi technika és az eredmények értékelésének módszerei

A vénás vérmintákat Vacutainer® szérum-szeparáló csövekbe és EDTA-val antikoagulált csövekbe gyűjtöttük (BD-Belliver Industrial Estate, Belliver Way, Roborough, Plymouth PL6 7BP, Egyesült Királyság), majd a helyi klinikai protokollnak megfelelően egy órát követő alvadás után centrifugáltuk. A plazmát és a szérumot $2200 \times g$ sebességgel, 10 percig tartó centrifugálással választottuk el, majd aliquotáltuk és -80°C -on tároltuk a későbbi elemzés céljából.

A szérumban FGF21 szintjét enzimhez kötött immunszorbens vizsgálattal (ELISA) mértük le a gyártói utasításoknak megfelelően (Fibroblast Growth Factor 21 Human ELISA Kit, BioVendor Laboratorni Medicina a.s., Brno, Csehország). A szérumban pajzsmirigyhormonok szintjeit (szabad tiroxin-fT4, szabad trijód-tironin-fT3) és a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét elektrokemilumineszcens immunoassay-vel határoztuk meg (FT4 G2 Elecsys, FT3 Elecsys, TSH Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). Az fT4 referenciaértékei 12–22 pmol/L, az fT3-é 2,4–6,3 pmol/L, a TSH-é pedig 0,3–4,2 mU/L voltak. A thyreoidea-peroxidáz autoantitest (aTPO) koncentrációját kemilumineszcens immunoassay-vel mértük meg (LIAISON®-Anti-TPO, DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország).

A magas érzékenységű C-reaktív fehérje (hsCRP) szérumszintjét immunoturbidimetriás módszerrel határoztuk meg; a trigliceridet, totál koleszterint, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterint (LDL-C), nem magas sűrűségű lipoprotein koleszterint (non-HDL-C) és magas sűrűségű lipoprotein koleszterint (HDL-C) enzimátikus, kolorimetriás tesztekkel mértük; a glükózt pedig hexokinázos kinetikai enzimátikus assay-vel határoztuk meg Cobas c600 automata analizátor segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország).

5.2.3. Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket a STATISTICA v.14 szoftverrel végeztük el, a grafikonokat pedig Graphpad Prism v.8 segítségével készítettük. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov–Smirnov teszttel ellenőriztük. A csoportok közötti összehasonlításához normál eloszlású adatok esetén Student-féle kétmintás t-próbát használtunk, és az eredményeket átlag \pm szórás (SD) formájában adtuk meg. Az aszimmetrikus eloszlású adatokat Mann–Whitney U-teszttel vetettük össze, ahol a mediánt, valamint a 25. és 75. percentilist adtuk meg. A kategóriás változók kapcsolatának értékelésére Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk. Pearson-korrelációval elemeztük a folyamatos változók közötti kapcsolatokat, és a nem normál eloszlású változókat logaritmus transzformációval alakítottuk át a korrelációhoz. Többszörös lineáris regressziót végeztünk, ahol az FGF21 logaritmusát használtuk függő változóként a HT és a kontroll csoportokban külön-külön. Az egyes csoportokban az FGF21-gyel korreláló változókat

univariáns elemzés alapján vontuk be a többszörös regressziós modellekbe. A 0,05 alatti p-értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

6. Eredmények

6.1. Eredményeink ASVS vizsgálatot követően

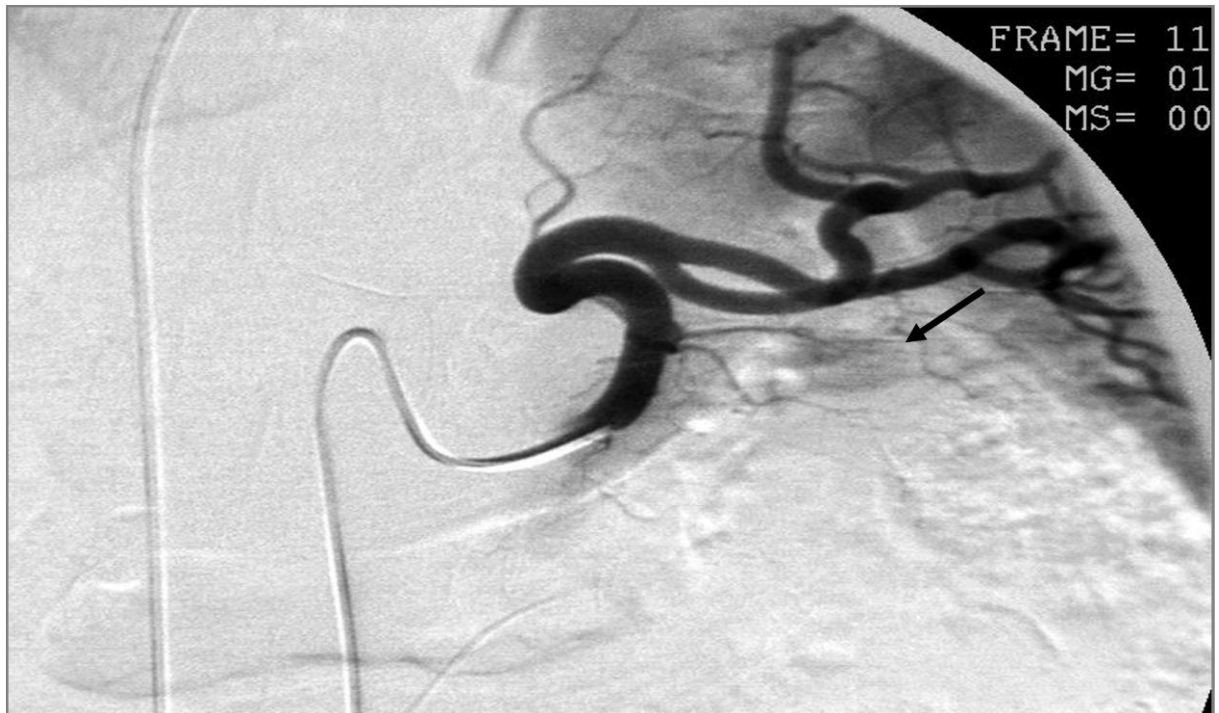
Retrospektív vizsgálatunkban 9 endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiás beteget vizsgáltunk, akiknél szelektív calcium stimulációs angiographiát (ASVS) végeztünk.

Hagyományos képalkotó vizsgálatok, mint a hasi ultrahang vizsgálat, CT és MRI vizsgálatok egyik betegnél sem találták meg a pancreasban a feltételezett neuroendokrin tumort. 2 beteg esetében (1. és 2. számú betegek) octreotid szcintigráfia is történt, negatív eredménnyel. Mivel tanulmányunk egy relatíve hosszú időt ölelt fel endoscopos UH vizsgálat (EUS) nem történt, mivel ekkor még intézményünkben a vizsgálat nem volt elérhető.

Öt beteg esetében sikerült a vena hepaticából levett vérminták inzulinszintjeinek összehasonlításával megállapítani a jelentős inzulintöbblet pontos forrását (2.ábra). A legtöbb esetben a mért inzulinszintek hamar, a calcium stimulációt követően már 30 másodperccel elérték csúcskoncentrációjukat, melyet követően a később levett mintákban lassú csökkenő tendencia volt látható. Ezek az eredmények jól korrelálnak az irodalmi adatokkal [74].

A klinikai tünetek megszűntek és a laboratóriumi eltérések is rendeződtek a sebészeti beavatkozás után 4 betegünk esetében (1. Táblázat). Egy súlyos komorbiditásokkal is rendelkező betegünket elvesztettünk posztoperatív szövődmények következtében. A szövettani vizsgálat és a lokális nyirokcsomóáttétek alapján az ő esetében malignus insulinoma igazolódott. A maradék 4 beteg esetében, a jobb oldali vena hepaticából levett vérmintákban közel azonosan magas szintre emelkedett inzulinértékek voltak észlelhetőek a különböző pancreas ellátó nagyobb artériák szelektív calcium stimulációját követően. Ez az eredmény a pancreas beta-sejtjeinek hyperplasiájával járó kórképre, a nesidioblastosisra utal. Ezekben az esetekben műtét nem történt, egy kivételével, mely során részleges hasnyálmirigy eltávolítás történt, melyet gyógyszeres kezelés követett. A klinikai tünetek calcium antagonisták és diazoxide kombinált gyógyszeres terápia mellett megszűntek. (1. Táblázat).

Valamennyi insulinómás betegünkénél az elvégzett szelektív calcium stimulációs angiographiás vizsgálat (ASVS) diagnosztikus értékűnek bizonyult, nagy segítség volt a műtét előtt az insulinoma pontosabb lokalizációjában, és mindezekon túl a neuroendokrin daganat funkciójáról is hasznos információval szolgált a neuroendokrin elváltozások hormontermelésének számszerűsítése révén.



2. **Ábra:** ASVS során végzett angiographia az 1. számú betegnél. A műtét során az insulinoma pontosan abban a lokalizációban volt megtalálható, ahol az angiographiás felvételen is látható volt. A pancreas farkában (nyíl) elhelyezkedő insulinoma vérellátásáért az a. lienalis a felelős, melynek szelektív calcium stimulációját követően az inzulinszint szignifikánsan megemelkedett. A morfológiai kép mellett a hormontermelés is segítette az insulinoma lokalizálását.

A beteg száma									
	1.beteg	2.beteg	3.beteg	4.beteg	5.beteg	6.beteg	7.beteg	8.beteg	9.beteg
életkor (év)	47	29	52	70	27	66	51	34	33
nem	férfi	férfi	nő	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi	nő
arteria gastroduodenalis ¹	30,9/31,2	122,5/113,1	30,4/36,1	17,5/21,7	111,1/120,4	73,1/>500	204,2/304,4	30,5/33,2	n.t. ²
arteria mesenterica superior ¹	16,9/13,9	24,3/102	33,5/>309	16,5/17,3	131,9/118	75/>500	116,9/209,7	43,1/105	17,8/75,1
arteria lienalis ¹	17,2/174,9	34,8/>291	35,9/49,8	23,1/>291	119,1/231,4	n.t.	102,2/>500	42,8/68,8	12,1/23,1
szövettan	insulinoma	insulinoma	insulinoma	malignus insulinoma	insulinoma	n.t.	n.t.	nesidioblasto-sis	n.t.
tumor méret	14-16 mm a farki régióban	15mm a test és fark határán	insulinoma fejrégióban	insulinom a a farki régióban	insulinoma a farki régióban	nem történt műtét	nem történt műtét	n.a.	nem történt műtét
betegség kimenetele	gyógyult	gyógyult	gyógyult	elhúnyt	gyógyult	gyógyszeres kezelés	gyógyszeres kezelés	gyógyszeres kezelés	gyógyszeres kezelés

1. Táblázat: 9 betegünk ASVS vizsgálat során mért inzulinszintjei láthatóak a calcium stimuláció előtt, illetve azt követően az egyes pancreast ellátó nagyobb artériákra külön-külön lebontva. Dőlt betűvel jelöltük a szignifikáns emelkedést. Láthatóak továbbá a táblázatban az egyes betegek antropometriai adatai, illetve a betegségükhöz kapcsolódó releváns klinikai adatok

¹ Az egyes artériák calcium stimulációja előtti és utáni vena hepaticában mért inzulinszint értékei (μU/mL)

² Sikertelen vizsgálat vasospasmus miatt

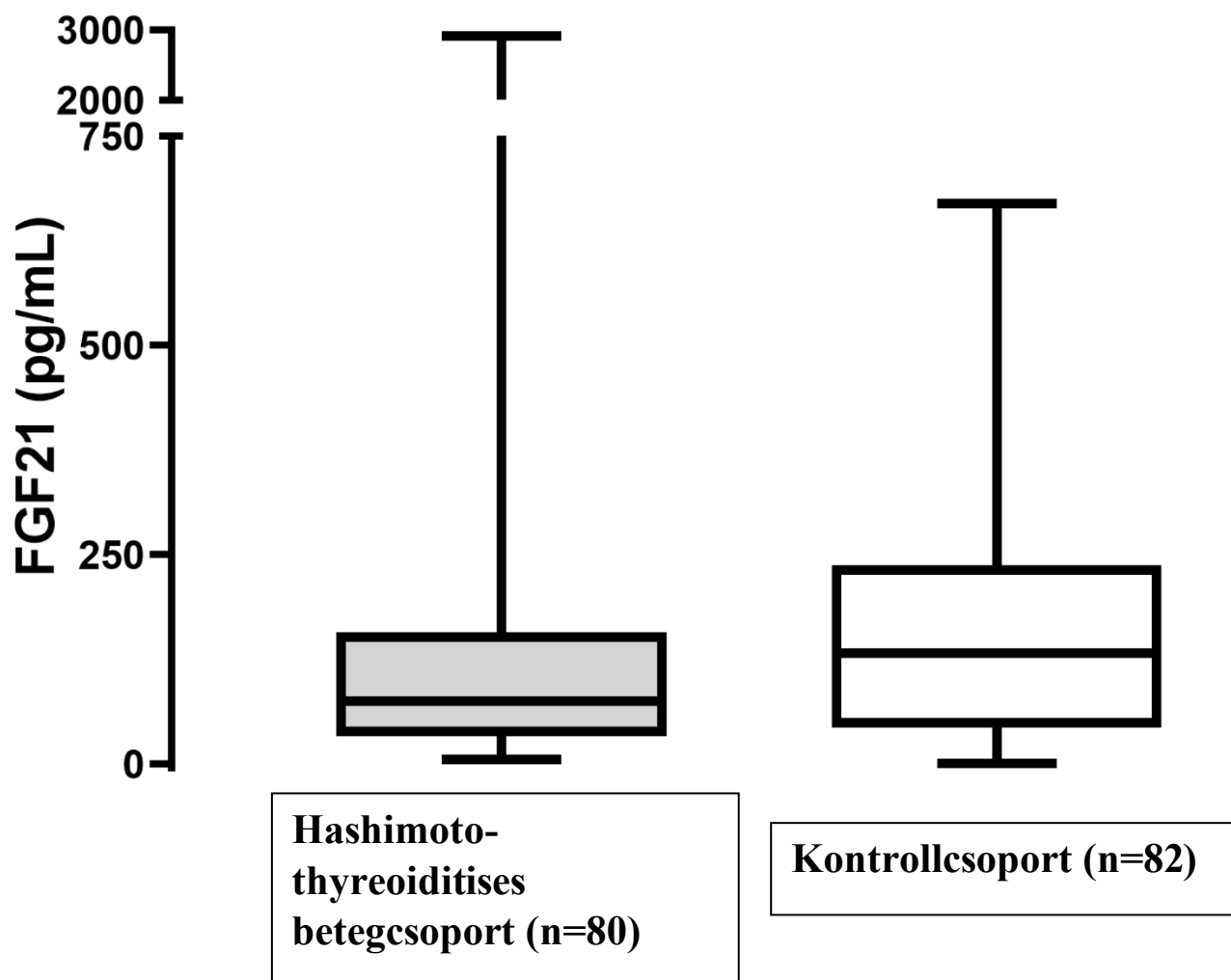
A stimulációt követően szignifikánsan emelkedett inzulinértékeket kiemeltük

n.t.: nem történt

6.2. Eredményeink az FGF21 szintek mérését követően

A mért FGF21 szérumszintek jelentősen alacsonyabbak voltak a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban, mint a korhoz, BMI értékhez illesztett kontrollcsoportéban (3. ábra és 2-es táblázat). A TSH és az Ft4 szintje magasabb volt a HT-s csoportban, míg az Ft3 szint alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva (2-es Táblázat).

A szérum hs-CRP, totál koleszterin, LDL-C, HDL-C és triglicerid szintek érdemi eltérést nem mutattak a 2 csoport között, míg a vércukorszint egy kissé magasabb volt a HT-s csoportban, de összességében elmondható, hogy az előbb említett laborparaméterek mind a megadott normál tartományon belül voltak (2. Táblázat).



3. Ábra. Az ábrán a Hashimoto-thyroiditises betegcsoport (HT) szérum FGF21 szintjei láthatóak a kontrollcsoporttal összehasonlítva. A HT-s betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb FGF21 szintek láthatóak.

Doboz, közéérték (medián) és kvartilisek; bajuszvonalak, minimum és maximum értékek.

2. Táblázat. A HT-s és a kontrollcsoport antropometriai adatai és laboratóriumi paraméterei. A TSH és az Ft4 szintjei magasabbak, míg az FT3 szintje alacsonyabb volt a HT-s betegcsoportban. A lipid-, és gyulladássos értékek érdemi eltérést nem mutattak a két csoport között, míg a vércukor kissé magasabb volt a HT-s betegcsoportban.

Az értékeket átlag \pm szórás vagy medián (alsó kvartilis, felső kvartilis) formájában adtuk meg.

	HT Betegcsoport (n = 80)	Kontrollcsoport (n = 82)	p
Életkor (év)	47 \pm 13	46 \pm 14	0,610
BMI (kg/m ²)	25,5 (23,9–30,5)	26,1 (22,2–30,0)	0,997
FGF21 (pg/mL)	74,2 (33,4–148,3)	131,9 (44,8–236,3)	0,030
hsCRP (mg/L)	1,7 (1,0–4,5)	2,6 (0,9–5,5)	0,268
TSH (mIU/L)	2,80 (1,03–4,79)	1,77 (1,25–2,38)	0,004
fT4 (pmol/L)	17,9 \pm 3,7	15,3 \pm 1,7	<0,0001
fT3 (pmol/L)	4,56 \pm 0,62	5,04 \pm 0,62	<0,0001
glükóz (mmol/L)	5,2 (4,9–5,6)	5,1 (4,8–5,6)	0,039
triglicerid (mmol/L)	1,4 (0,9–2,0)	1,2 (0,9–1,7)	0,058
Total cholesterolin (mmol/L)	5,3 \pm 1,1	5,4 \pm 1,1	0,629
LDL-C (mmol/L)	3,2 (2,6–4,1)	3,3 (2,7–4,1)	0,672
HDL-C (mmol/L)	1,5 (1,3–1,8)	1,5 (1,2–1,7)	0,539

Rövidítések: BMI: testtömeg-index, FGF21: 21-es fibroblast növekedési faktor, fT4: tiroxin, fT3: trijód-tironin, HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein koleszterin, hsCRP: magas érzékenységű C-reaktív protein, HT: Hashimoto- thyroiditis, LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon

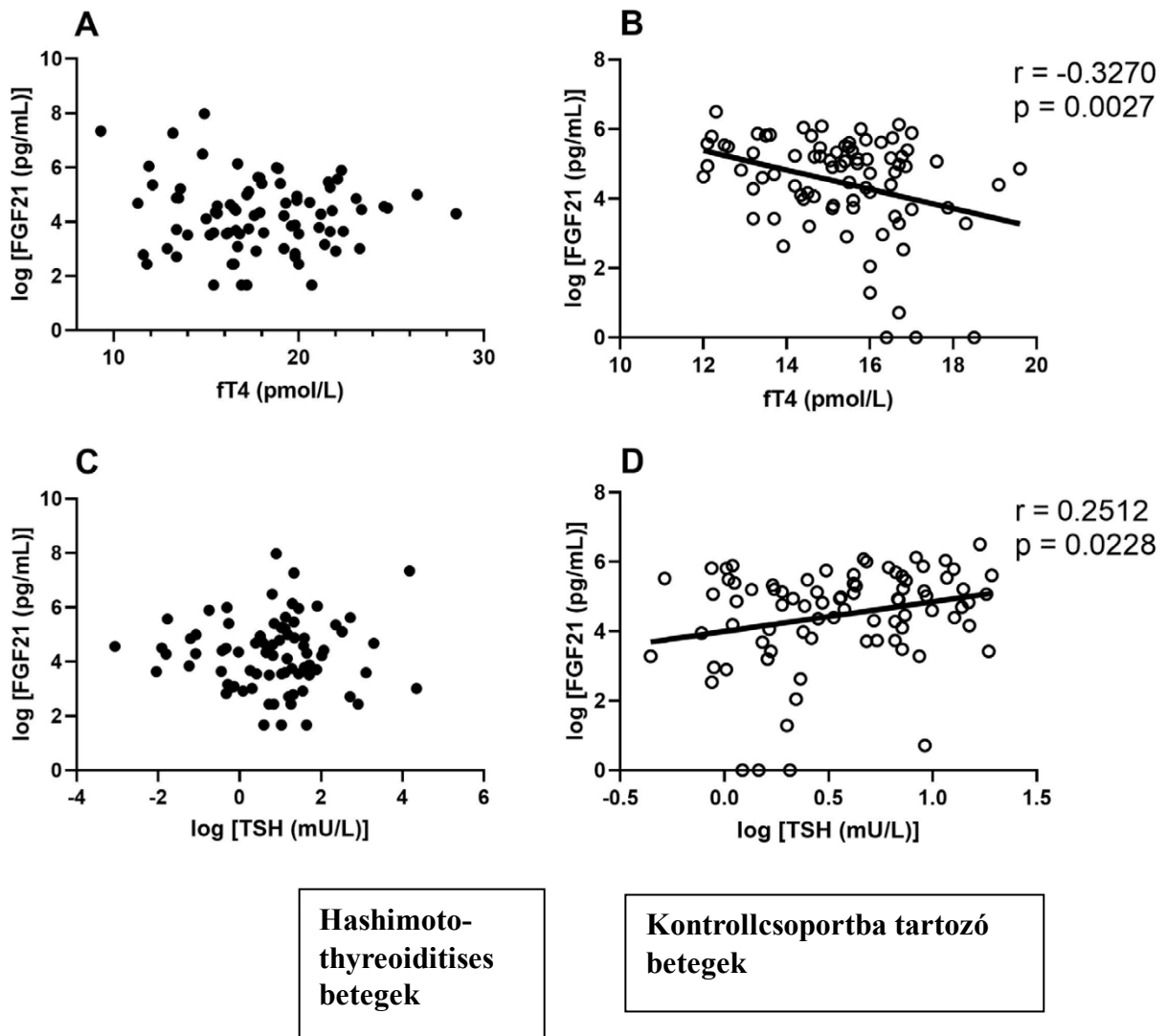
Az FGF21 szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral, a triglicerid-, a totál koleszterin-, és az LDL-C szintekkel mindkét vizsgált populációban. A HT-s betegcsoportban az FGF21 pozitívan korrelált a BMI-vel és negatívan a HDL-C értékkel. Ezen kívül az FGF21 szignifikáns összefüggést mutatott az fT4-gyel, a TSH-val és a hsCRP-vel, míg nem találtunk

egyértelmű összefüggést az FGF21 és a BMI érték között az egészséges alanyok körében. Továbbá nem sikerült szignifikáns összefüggést találnunk a pajzsmirigyfunkció (ft4 és TSH) és az FGF21 szintje között a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban (3-as táblázat és 4-es ábra).

3-as Táblázat. *Összefüggések az FGF21 és az életkor, BMI érték, pajzsmirigy hormonszintek, lipid paraméterek és hsCRP értékek között Hashimoto-thyreoiditises betegek és az egészséges kontrollcsoport között.*

Paraméterek	HT Betegcsoport (n = 80)		Kontrollcsoport (n = 82)	
	r	p	r	p
Életkor (év)	0,403	<0,001	0,317	0,004
BMI (kg/m ²)	0,373	0,001	0,200	0,071
TSH	0,005	0,967	0,251	0,023
ft4 (pmol/L)	-0,071	0,530	-0,327	0,003
ft3 (pmol/L)	-0,163	0,148	-0,022	0,843
Glükóz (mmol/L)	0,138	0,290	0,188	0,091
Triglicerid (mmol/L)	0,395	<0,001	0,344	0,003
Total cholesterolin (mmol/L)	0,350	0,002	0,291	0,012
LDL-C (mmol/L)	0,358	0,001	0,323	0,006
HDL-C (mmol/L)	-0,242	0,033	-0,186	0,117
hsCRP (mg/L)	0,211	0,073	0,260	0,019

Rövidítések: BMI: testtömeg-index, FGF21:21-es fibroblaszt növekedési faktor, ft4: tiroxin, ft3: trijód-tironin, hsCRP: magas érzékenységű C-reaktív protein, HT: Hashimoto-thyreoiditis, LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein cholesterolin, non-HDL-C: nem magas sűrűségű lipoprotein cholesterolinek, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon



4-es Ábra. A szabad szérumban tiroxin (ft4) és FGF21 szintek közötti összefüggések a Hashimoto-thyreoiditis betegcsoportban (HT)(A) és a kontrollcsoportban (B). A szérumban TSH és FGF21 szintek közötti összefüggések a HT-s (C) és a kontrollcsoportban (D). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a pajzsmirigyhormonok és az FGF21 szint között HT-s betegcsoportban.

Az FGF21 és a többi vizsgált paraméter közötti összefüggéseket tovább elemeztük többszörös lineáris regressziós analízis segítségével. A HT-s betegcsoportban a modell tartalmazta az életkort, BMI-, triglicerid-, LDL-C-, és a HDL-C értékeket. Ezen analízis szerint az LDL-C szint volt a várható szérumban FGF21 szint legjobb prediktora (standardizált $\beta = 0,225$ (0,109); $p = 0,043$) a HT-s betegcsoportban. Továbbá egy másik modell, mely az életkort, TSH, FT4-, triglicerid-, LDL-C-, és hsCRP értékeket tartalmazta, az ft4 értéket találta az FGF21 szint

legerősebb független prediktoraként a kontrollcsoport esetében (standardizált $\beta = -0,270$ (0,120); $p = 0,027$) (4-es Táblázat).

4-es Táblázat. Az *FGF21* szintjének prediktorai a HT betegek és kontrollcsoportok esetében. HT-s betegcsoportban az LDL-C, míg a kontroll betegcsoportban az Ft4 érték volt az *FGF21* szint legjobb prediktora.

Prediktorok	HT Betegcsoport		Kontrollcsoport	
	st. β (st. β SE értéke)	p	st. β (st. β SE értéke)	p
Életkor	0,223 (0,118)	0,063	0,094 (0,131)	0,476
BMI	0,232 (0,121)	0,059	na	na
TSH	na	na	0,165 (0,114)	0,155
ft4	na	na	-0,270 (0,120)	0,027
Triglicerid	0,119 (0,131)	0,365	0,147 (0,144)	0,310
LDL-C	0,225 (0,109)	0,043	0,152 (0,157)	0,337
HDL-C	-0,096 (0,109)	0,465	na	na
hsCRP	na	na	0,075 (0,118)	0,337

Rövidítések: BMI: testtömeg-index, *FGF21*:21-es fibroblast növekedési faktor, *ft4*: tiroxin, *hsCRP*: magas érzékenységű C-rekativ protein, HT: Hashimoto-thyreoiditis, HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein koleszterin, LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon, na: nem alkalmazható

7. Megbeszélés

Az insulinoma a hasnyálmirigy leggyakoribb funkcionális neuroendokrin tumora és az endogén hyperinsulinaemiával járó hypoglycaemia leggyakoribb kiváltó oka [2].

Az idegrendszeri károsodás megelőzése kulcsfontosságú, ezért törekedni kell az insulinoma mihamarabbi lokalizációjára. A legtöbb esetben a sebészi eltávolítás kuratív, ennek elősegítése érdekében nagyon fontos a preoperatív lokalizáció, azonban mivel a legtöbb daganat 2 cm átmérő alatti, így a tumor pontos lokalizációja sokszor nehézséget okoz. Ugyanakkor a nem hormontermelő neuroendokrin hasnyálmirigy daganatok hajlamosak nagyobbak lenni méretben, így a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal könnyebben megtalálhatóak lennének, de ennek ellenére a klinikai tünetek hiányában később kerülnek felismerésre. Az insulinoma gyógyulási rátája sebészi megoldást követően kiváló, műtét után az 5 éves betegségmentes túlélési arány 100%, köszönhetően a relatíve ritkán előforduló rosszindulatú daganatoknak [1, 75].

A nesidioblastosist a pancreas béta-sejtjeinek hyperplasiája és hypertrophiája jellemzi. Az extrém ritkaságnak számító fokális eseteket kivéve, melyeket sebészi úton is kezelhetnek, a legtöbb esetben a gyógyszeres kezelés a célravezető [10, 11]. A pancreas szigetsejtek hyperplasiáját gyakran nehéz igazolni a hagyományos képalkotó eljárásokkal, ezért ezekben az esetekben is az ASVS egy különösen hasznos diagnosztikai eljárás. Az adott pancreas régiót ellátó artériák szelektív calcium stimulációját követően az ASVS során a jobb oldali vena hepaticából levett vérmintákból mért inzulinszint emelkedés mértéke szignifikánsan magasabb insulinómában, mint nesidioblastosisban [9]. Az inzulinszint emelkedése nagyon hasonló volt a két nesidioblastosisos esetünkben.

Az endoszkópos ultrahang technika (EUS) egy relatíve újabb eljárás. Minimálisan invazív technika, mely magas szenzitivitással és specificitással tud azonosítani 2 cm átmérő alatti daganatos elváltozásokat. A vizsgálat során szövettani mintavételre is lehetőség van, mely a diagnózishoz vezető utat tovább könnyíti. Szenzitivitása azonban 40%-92.6% között változhat a tumor intrapancreaticus elhelyezkedéséből adódóan. Minél közelebb van az ultrahang vizsgálófejhez a daganat, annál nagyobb a vizsgálat szenzitivitása, míg egy pancreas farokban elhelyezkedő daganat esetében a legkisebb a találati arány. A vizsgálat hatékonyságát továbbá nagymértékben befolyásolja a beavatkozást végző orvos szakmai tapasztalata és távoli metasztázisok észlelésére sem alkalmas [40, 76, 77]. Ezenkívül a hyperechogén laesiók

hiányában a nesidioblastosisos esetek kivizsgálásában is jelentősen korlátozott a vizsgálat használhatósága [10, 78, 79].

Az ASVS információval szolgál az elváltozás hormonális aktivitásáról is, így segít a pontosabb lokalizációban, mely a sebészi beavatkozás sikerességéhez elengedhetetlen, ezzel is szignifikánsan csökkentve a reoperációk számát [8].

Vizsgálatunkban 9 betegből 4 betegnél sikerült az ASVS segítségével diffúz inzulináramlást detektálni. Ezen nesidioblastosinak tartott betegek esetén a gyógyszeres kezelés javított a betegek állapotán és a sebészeti beavatkozás elkerülhetővé vált, egy eset kivételével, akinél műtétet követően nem alakult ki remissio, majd gyógyszeres kezelést követően vált tünetmentessé.

Morera és munkatársai által publikált közleményben az ASVS 90,9%-os szenzitivitást mutatott a daganatok lokalizációjában, ami magasabb, mint az endoscopos ultrahang esetében. Mindezen felül az ASVS technika szenzitivitása megközelítette az intraoperatív palpatio és az intraoperatív ultrahangos vizsgálat (IOUS) kombinációját is [80].

Az octreotid szcintigráfia, bár az irodalmi adatok szerint 47-60% -os szenzitivitású, centrumunkban vizsgált két esetünkben egyikben sem találta meg az insulinomát, feltehetően az alacsony somatostatin 2-es receptor expresszió hiányának következtében [1, 39].

Több, 10-20 beteget vizsgáló tanulmány is összességében 90% körül határozta meg az ASVS vizsgálat szenzitivitását [1, 81, 82]. Egy nagy, átfogó, 339 beteg eredményeit feldolgozó metaanalízis 93%-os szenzitivitást és 86%-os specificitást talált [83].

Azokat az eseteket, ahol a hagyományos képalkotó eljárások nem találtak solid eltérést és ASVS vizsgálat során hasonlóan emelkedett inzulinértékeket észleltünk egynél több pancreas ellátó artéria szelektív calcium stimulációját követően, nesidioblastosisként véleményeztük [11]. Ezeknél a betegeknél sebészi exploratio során sem találtak neurendokrin tumort. Továbbá, konzervatív, gyógyszeres kezelést követően a hypoglycaemiás rosszulletek is megszűntek, mely ugyancsak alátámasztotta a nesidioblastosis diagnózisát.

Természetesen ennek az eljárásnak is vannak korlátai és veszélyei is. Hatoko és munkatársai például alacsonyabb dózisu calciumot használtak a vizsgálat elvégzéséhez a különböző mellékhatások, mint pl. a hányinger, hypoglycaemia, hypercalcaemia minimalizálása érdekében [84]. Az eljárás invazív természetéből fakadóan előfordulhatnak

különböző, punkcióhoz köthető mechanikus szövődmények, mint pl. az érfal sérülése, vérzés, haematoma kialakulása. Ezen túl fals negatív és fals pozitív eredmények is előfordulhatnak, technikai hibák vagy az erek anatómiai variánsainak következtében, habár összességében a hibák előfordulása tapasztalt operatőr esetében és jól felszerelt központokban igen ritkák [85]. Perkov és munkatársai szerint a komplikációs ráta elhanyagolható, de bizonyos előkészületek mindenképpen szükségesek [86]. Egy 17 beteg adatait feldolgozó vizsgálatban nem jelentkezett szövődmény ASVS beavatkozást követően [87]. Ez az eredmény jól korrelál az általunk találtakkal, ugyanis az általunk vizsgált 9 beteg esetében egynél sem jelentkezett szövődmény sem a vizsgálat során, sem azt követően.

Újabb képalkotó vizsgálatok jelentek meg mostanában, mint pl. a somatostatin receptorokat használó octreotid-scan, a ^{68}Ga -DOTATATE pozitron emissziós tomográfia (PET) vagy a ^{68}Ga -DOTATOC PET, melyek segítségével jelentősen javult a neuroendokrin daganatok felismerése, követése és utókezelése is.

Egy friss tanulmány szerint az Exendin-4 PET/CT mind a ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT-nél, mind a ^{18}F -FDG PET/CT-nél hatékonyabb volt az insulinómák lokalizációjában, főleg a kis, G2-es típusú tumorok esetében [88]. Az Exendin-4 egy molekuláris jelzőanyag, mely a glukagonszerű peptid-1 receptort célozza meg (GLP-1R), mely legnagyobb mennyiségben az insulinómák béta-szigetsejtjein expresszálódik, ebből kifolyólag nagyon magas szenzitivitással és specificitással jelzi az insulinómákat. Szenzitivitása akár a 97,7%-ot is elérheti, mely bármely más vizsgálómódot felülmúl. A ^{68}Ga -NOTA-exendin-4 PET/CT jelenleg a legérzékenyebb képalkotó eljárás az insulinómák preoperatív lokalizálásában 97,7%-os érzékenységgel.

Ennek ellenére az insulinómák detektálásában ezeknek az újabb eljárásoknak is vannak korlátai [89, 90]. A GLP-1R kifejeződése nesidioblastosisban magasabb, mint a normál hasnyálmirigy szövetben, de alacsonyabb, mint insulinoma esetében, mely szintén egy korlátja lehet ennek a vizsgálómódszernek [91].

A molekuláris képalkotás egy fellendülőben lévő és ígéretesnek tűnő képalkotási eljárás az insulinómák detektálásában, azonban az insulinómák egy jelentős része nem expresszál somatostatin receptorokat [91]. A GLP-1R túlzott kifejeződése figyelhető meg az insulinómás esetek 93%-ban, amely eseteknél a GLP-1 PET/CT találati aránya következképpen jóval magasabb. Azonban a GLP-1R túlzott expressziója malignus, ill. áttéttel járó esetekben csupán 36%, így ez a technika, ezen jóval ritkább, de jelentősen rosszabb prognózisú esetekben kevésbé

informatív [91-93]. Mindezen túl a metasztatikus insulinómákban gyakran hiányzik a GLP-1 receptorok expressziója és gyakran a SST2 receptor túlzott kifejeződése jelenik meg, az SRS scan találati aránya ilyen esetekben 73%-os [94].

Jóllehet majdcsak minden esetben különböző vizsgálómódszerek kombinációjára lesz szükség, ennek ellenére azonban az insulinómák pontos lokalizációja 10-27%-ban mégsem valósul meg a preoperatív időszakban [7]. Egy 1960 és 2011 között készült szisztematikus vizsgálat során 6222 esetet vizsgáltak meg, ahol az ASVS az insulinómás betegek 84,7 %-ban találta meg a daganat pontos helyét, 89,2%-os átlagos érzékenységgel [7].

Az ASVS további funkcionális információhoz is juttathat olyan MEN-1 szindróma esetekben, ahol több neuroendokrin daganat is jelen van a pancreasban és különbséget kell tenni a hormontermelő és nem hormontermelő tumorok között [1].

Különböző nézőpontok vannak azzal kapcsolatban, hogy melyik a legmegfelelőbb módszer a tumor lokalizációjára; az elérhető diagnosztikus eljárások centrumoként változnak és a vizsgálat sikeressége is nagyban múlhat a centrum felkészültségén és tapasztalatán [1, 75, 95].

Intézetünk a neuroendokrin daganatos megbetegedések vonatkozásában regionális központként működik, amely magyarázza jelen vizsgálatunkban az insulinómák lokalizációjának magas találati arányát, ill. a nesidioblastosisos esetek felismerését és sikeres kezelését. Mindez megerősíti a ritka neuroendokrin daganatok, mint például az insulinoma, centrumokban történő kezelésének jelentőségét annak érdekében, hogy elkerüljük a hasnyálmirigy későbbi endokrin- és exokrin funkcióvesztésből kialakuló pancreas insuffitientiát, és hogy elősegítsük a posztoperatív gyógyulást. Jelenleg a legjobb megoldás a pancreas takarékos műtéti beavatkozás, melyhez a tumor pontos lokalizációjának ismerete elengedhetetlenül szükséges.

A jelenleg érvényben lévő Európai Neuroendokrin Tumor Társaság (ENETS) ajánlás szerint a már preoperatív sikeresen lokalizált insulinómák elsővonalbeli kezelésére a minimál invazív sebészi beavatkozás javasolt; a közölt eredmények alapján a laparoscopos beavatkozásokat kifejezetten biztonságosnak és eredményesnek tartják [2, 6, 7, 96].

A nesidioblastosisos esetek száma folyamatosan nő, incidenciájuk az utóbbi időben terjedőben lévő súlycsökkentő intervenció, a bariátriai sebészeti beavatkozások után is emelkedik [10, 97].

Vizsgálatunk során relatíve magas számú nesidioblastosisos esetet találtunk a vizsgálatba bevont hyperinsulinaemiás betegeink között. Nesidioblastosisisban a sebészi beavatkozás nem célravezető, a műtétet követően nem alakul ki teljes gyógyulás [98].

A fentiek alapján a részletes preoperatív kivizsgálás elengedhetetlen a felesleges műtétek elkerülése végett.

A tervezett műtét előtt, annak kontraindikációja, valamint az igazoltan nesidioblastosisos betegek esetében a gyógyszeres kezelés fontos és hatásos módszer. Diazoxid farmakológiai hatóanyag a béta-sejteken kifejtett indirekt hatásán keresztül csökkenti az inzulinszekréciót és fokozza a glikolízist. Emellett calcium-antagonisták adása is sok esetben hatásos lehet. A hosszú hatású somatostatin analógok (SSA-k: octreotid, lanreotid és pasireotid) védelmet nyújthatnak a hypoglycaemia ellen azokban az esetekben, amikor az insulinoma daganatsejtjei 2-es altípusú somatostatin receptort expresszálnak [7, 39]. Rosszindulatú, metasztatikus insulinómás esetekben a peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) kombinációja ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-val és everolimusszal jöhet szóba, főleg azokban a már előrehaladottabb esetekben, amikor a hypoglycaemia somatostatin analóg kezelésre refrakteritást mutat [2].

Egy nemrégiben Andreassen és munkatársai által végzett tanulmányban 80 daganatos beteget vizsgáltak. Eredményeik szerint a rosszindulatú insulinómás esetekben a tumor kevésbé festődött inzulin és proinzulin hatására, mint a jóindulatú elváltozásoknál, melyek főként a csökkent inzulinárolási kapacitásra vezethetőek vissza. Ugyanakkor a glukagon festődés csak a malignus esetekben volt megfigyelhető. A malignitás jelenléte szintén összefüggésbe hozható a kromogranin A (CgA) festődés hiányával és a magasabb Ki-67 festődési mintával, melyek a daganat sejtjeinek rosszul differenciáltságának eredményei [34].

Ezek az eredmények is hangsúlyozzák a szelektív intraarteriális calcium stimulációs angiographiás technika jelentőségét.

Az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció közötti kapcsolatot eddig még nem vizsgálták részleteiben.

Egy korábbi tanulmányban Bonde és munkacsoportja normál FGF21 szinteket talált egy 20 hyperthyreosisos beteget magába foglaló vizsgálatban, akiknek szabad pajzsmirigy hormon szintjei széles határok közt változtak [14].

Xiao és munkatársai egy nagyobb populációjú Graves-Basedow kóros manifest hyperthyreosisos betegcsoportban emelkedett FGF21 szintet észleltek, mely az euthyreoid állapot elérése után csökkenni kezdett, amivel párhuzamosan a betegek BMI értéke is növekedett, de a normál tartományban maradt. Eredményeik alapján az FGF21 szint független kapcsolatát állapították meg a pajzsmirigy túlműködéssel [15]. Az FT3 és FT4 értékek hyperthyreosisos betegekben egyértelmű korrelációt mutattak az FGF21 szinttel [15, 16].

Egy másik tanulmányban Bande és munkacsoportja hasonlóan emelkedett FGF21 szinteket észlelt pajzsmirigy túlműködés esetén. A vizsgálatba bevont betegek nagy részének Graves-Basedow megbetegedés okozta a pajzsmirigy túlműködést és az adekvát kezelést követően az FGF21 szintek csökkenését észlelték [17].

Egy Lee által vezetett tanulmányban normális pajzsmirigy hormon státusszal rendelkező egyéneket hasonlítottak össze subclinikus és manifest hypothyreosisos betegekkel és az FGF21 szintek emelkedését találták hypothyreosisos betegeknél, függetlenül a BMI értéktől vagy a lipid-, ill. a szénhidrát anyagcserétől. Ebben a vizsgálatban a pajzsmirigy alulműködés etiológiája vagy az antitest titer mértéke nem volt feltüntetve [18].

Wang és munkatársai ellentmondó eredményeket kaptak subclinikus és manifest pajzsmirigy alulműködésben. Csökkenés volt észlelhető az FGF21 szintekben pajzsmirigy alulműködés esetén, majd egyértelmű emelkedés levotiroxin szubsztitúciót követően. Az FGF21 szintbeli változások jól korreláltak az FT3 és FT4 szintek emelkedésével [19].

Fu és munkacsoportja egészséges alanyokon nem talált összefüggést az FGF21 és a TSH szintek között. Az FGF21 szintek között sem találtak érdemi eltérést a pajzsmirigy ellenes antitesttel rendelkező és nem rendelkező csoportok között [20].

Az FGF21 és pajzsmirigyfunkció között lévő kapcsolat, a – sokszor egymásnak ellentmondó - irodalmi adatok háttérében szerepet játszhat a májkárosodás által kiváltott FGF21 emelkedés is, amit gyakran tulajdonítanak pajzsmirigy túlműködésnek, ahogy Xiao és munkacsoportja kimutatta [16].

Subclinikus pajzsmirigy alulműködésben is az FGF21 szintje emelkedett lehet, melyet a társuló obesitashoz köthető adaptív mechanizmus magyarázhat [13]. Az egymásnak sokszor ellentmondó eredményeket a vizsgálatok eltérő beválogatási kritériumai, a betegek különböző életkora, a meghatározott különböző TSH határértékek, a különböző technikai kivitelezések vagy a felhasznált különböző FGF21 ELISA kiték magyarázhatják. Ugyanakkor jelenleg csak

korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésünkre, mivel mindeztidáig csak csekély számú tanulmány foglalkozott az FGF21 és pajzsmirigy funkció közötti esetleges kapcsolattal.

A Hashimoto-thyreoiditis a leggyakoribb autoimmun megbetegedés, prevalenciája világszerte 7,5%, mely azért is jelentős, mert a HT hozzájárulhat különböző cardiovascularis megbetegedések és a pajzsmirigyrák kialakulásához [99].

Tanulmányunkban igyekeztünk egy olyan HT-s betegcsoportot beválogatni, amely jól reprezentál egy valós, levotiroxinnal szubsztituált HT-s beteganyagot. Vizsgált betegeink és a kontroll csoport olyan, köztudottan anyagcsere rontó paraméterekre voltak illesztve, mint az életkor és BMI érték [100, 101]. Irodalmi adatok is alátámasztják, hogy az obesitas kialakulása szoros összefüggésbe hozható a Hashimoto-thyreoiditissel [21]. A túlsúly és az obesitas tovább erősíti a HT-ben amúgy is jelen lévő oxidatív stresszfolyamatokat [102-106].

Vizsgálatunkban szignifikánsan alacsonyabb szérumszintű FGF21 szinteket észleltünk a HT-s betegcsoportban, az életkorra és BMI értékre illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Egy korábbi tanulmány szerint HT által okozott subclinikus pajzsmirigy alulműködésben szenvedő gyermekekben és serdülőkben mért szérumszintű FGF21 értékek nem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollcsoporthoz képest, azonban a szerzők feltételezése szerint magasabb betegszám vizsgálata esetén alacsonyabb FGF21 értékek jelentkeznének subclinikus hypothyreosisban, és az LT4 szubsztitúciós kezelés után mért FGF21 szintek is növekedést mutatnának [73].

Eredményeink alapján ez az elképzelés valószínűsíthető, és összhangban van Wang és munkacsoportjának eredményeivel is, akik manifeszt hypothyreosis esetén alacsonyabb FGF21 szinteket észleltek [19].

Tudomásunk szerint mi vagyunk az elsők, akik részleteiben vizsgálták a pajzsmirigy funkció és az FGF21 szintek közötti összefüggéseket felnőtt HT-s betegcsoportban.

Pozitív korrelációt találtunk a BMI érték és az FGF21 szint között a HT-s betegcsoportban, továbbá pozitív korrelációt találtunk a TSH és FGF21 szérumszintek, illetve, fordított korrelációt az Ft4 és FGF21 szintek között a kontrollcsoportban, ugyanakkor a HT-s betegcsoportban nem találtunk ilyen összefüggéseket.

A vizsgált pajzsmirigy funkció és az FGF21 szintek között észlelt eltérések felvetik, hogy mégiscsak különbség lehet az euthyreosisban lévő, levotiroxinnal megfelelően szubsztituált Hashimoto-thyreoiditises betegek és az egészséges egyének között, mégpedig a

pajzsmirigy hormon anyagcserére kifejtett hatásában, mely jelentősen hozzájárulhat az észlelt metabolikus eltérésekhez és az obesitas kialakulásához HT-s betegekben.

Statisztikai vizsgálataink szerint az LDL-C érték HT-s betegekben a várható FGF21 szint prediktora volt, míg a kontrollcsoportban az FGF21 legjobb prediktorának az FT4 szint bizonyult.

Ezen eredményeink is alátámasztják, hogy a pajzsmirigy hormon szabályozó funkciója károsodik HT-s betegekben. Eredményeink azt sugallják, hogy az adekvát levotiroxin szubsztitúció ellenére is a metabolikus anyagcsereszabályozó mechanizmusok zavara megmaradhat HT-s betegekben.

Mivel nem találtunk szignifikáns összefüggést az FGF21 és FT3 szintek között, a levotiroxin szubsztitúció trijód-tironinnal való kiegészítése valószínűleg nem segítené az FGF21 szinthez köthető anyagcserezavarokon ezekben a betegekben. Tovább korlátozza ezen kezelési mód hasznosságát a DIO2 enzim rövid féleletideje, mely még tovább csökken fiziológias szubsztrátjának, a T4 jelenlétében. Ez a szubsztrát vezérelte DIO2 aktivitás egy hatékony szabályozó feladatot ellátó visszacsatolási körként funkcionál, amikor a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely intakt, de LT4 supplementatio során, a DIO2 által vezérelt tanyocitákban és gliasejtekben szintetizált T3-nak egy csökkentebb, kevésbé hatásos hatása lehet az anyagcsere-, és az étvágy szabályozásában [107, 108]. A fentiekből logikus következtetésnek tűnik, hogy ezt a központi szabályozó folyamatot a jelenleg forgalomban lévő rövid féleletidejű szisztémás T3 supplementatióval nem lehet helyreállítani. Eredményeink utalhatnak egy, a pajzsmirigy és a nucleus arcuatus adipokin regulációja között fellépő zavarra, melyben az FGF21 is szerepet játszhat.

Az FGF21 további pajzsmirigybetegségekkel is kapcsolatban állhat, mivel a magasabb FGF21 szinteket már korábban is összefüggésbe hozták a papilláris pajzsmirigyrák agresszivitásával, valamint előrevetítheti az orbitopathia kialakulását is Graves kórban [109, 110].

Saját eddigi eredményeink, az eddig megjelent irodalmi adatokat is figyelembe véve, felvetik a kérdést, hogy vajon a pajzsmirigy alulműködés kialakulása óta eltelt idő, az LT4 supplementatio hossza vagy a háttérben zajló autoimmunitás-e az oka az FGF21 és pajzsmirigy között lejátszódó különös interakciónak.

Eredményeink, ha csak részlegesen is, de magyarázatot adhatnak arra a klinikai megfigyelésre, hogy miért csupán mérsékelt sikereket tudunk elérni testsúlycsökkentésben, vagy vérszírcsökkentésben még az adekvátan szubsztituált Hashimoto-thyreoiditises betegekben is.

Ebből kifolyólag új stratégiák bevezetésére lehet szükség a metabolikus rizikó csökkentésére, kifejezetten erre a betegpopulációra kidolgozva.

Az FGF21 anyagcserére kimutatott jótékony hatásai miatt már több kísérlet irányult terápiás jellegű felhasználására főleg az obesitással szorosan összefüggő társbetegségekben, mint például a kettes típusú cukorbetegségben, vagy dyslipidemiában. Sajnálatos módon a natív FGF21 nem alkalmas terápiás alkalmazásra rövid féléletideje és a szérumban proteázok általi proteolitikus hasítása miatt. Hosszú hatású analóg készítmények polietilén-glikol (PEG) polimerekhez vagy immunglobulinokhoz való kapcsolása, vagy az FGF21 receptor agonisták - beleértve a bispecifikus monoklonális antitesteket, melyek az FGFR1-KLB komplexhez kötődnek -, vagy az avimerek, melyek az FGFR1-t és KLB-t aktiválják, a jövőben az ezirányú gyógyszerfejlesztések célpontjai lehetnek [111].

Napjainkban elsővonalbeli kezelésként a tartós testsúlycsökkentés elérésére a glukagonszerű peptid-1 receptor agonisták (GLP-1RA) kerültek előtérbe, melyek jótékony lipidcsökkentő hatásai is ugyancsak jól ismertek [112]. Ugyanakkor ezen hatóanyagok FGF21 csökkentő hatásukat csak testmozgással kiegészítve fejtik ki [113].

Következésképpen a GLP-1RA terápia anyagcserét befolyásoló komplex hatásainak vizsgálata indokolt Hashimoto-thyreoiditises betegcsoporton is, hogy feltérképezzük a GLP-1RA kezelés pontos hatásait ebben a betegpopulációban. Egyéb antidiabetikus, lipidcsökkentő és vérnyomáscsökkentő gyógyszerek nem befolyásolták a szérumban FGF21 szintjét diabetes mellitusos betegek esetében [114].

Az általunk végzett tanulmánynak vannak korlátai, melyek közül az egyik a viszonylagosan alacsony betegszám. Az oxidatív stressz hatása az FGF21 szintre pajzsmirigy alulműködés kialakulása során és a levotiroxin szubsztitúció megkezdése után egy ígéretes tudományos vizsgálati téma lehet ebben a betegcsoportban.

Az FGF21 szintek értékelése obesitással, metabolikus szindrómával, cardiovascularis betegségekkel szövődött Hashimoto-thyreoiditises betegekben azért is különösen fontos, hogy

tisztázni tudjuk az alacsonyabb FGF21 szintek hatását a fentebb említett társbetegségek incidenciájára.

A jövőben mindenképpen érdemes lenne vizsgálni olyan HT-s betegeket, akiknél még nem manifesztálódott anyagcserezavar, valamint szív-és érrendszeri társbetegség sem alakult ki, így feltárni az FGF21 szerepét a különböző cardiovascularis megbetegedések és metabolikus abnormalitások kialakulásában.

Hashimoto-thyreoiditises beteganyagunk évek óta követve és kezelve van, ez mindenképp vizsgálatunk egyik erősségének mondható.

Kutatócsoportunk eredményei is alátámasztják, hogy az FGF21 és egyéb anyagcsere metabolitok fontos szerepet játszanak az anyagcsere folyamatok szabályozásában, részletes vizsgálatuk pajzsmirigy alulműködés és más anyagcsere elváltozások esetében továbbra is indokolt.

8. Összefoglalás

Annak ellenére, hogy az utóbbi időben az ASVS kissé háttérbe szorult, még napjainkban is az újabb, fellendülőben lévő és ígéretes molekuláris képalkotó eljárások mellett is megvan a helye a pancreas neuroendokrin daganatainak diagnosztikájában. A vizsgálat legnagyobb előnye, hogy a morfológiai képen túl, nagyon hasznos, funkcionális információval is szolgál az elváltozások hormontermelésével kapcsolatban. Az egyes pancreas ellátó nagyobb artériák szelektív calcium stimulációját követően pathológiásan megemelkedő inzulinszintek segítségével lokalizálni tudjuk az inzulintöbblet eredetét. Ennek a funkcionális többletinformációnak a segítségével differenciálni tudunk a lokalizált insulinómás esetek és a diffúz eltérésekkel járó nesidioblastosisos esetek között. Ennek kiemelkedő jelentősége van a terápiás terv kidolgozásában, mivel insulinómás esetekben a sebészi beavatkozás kuratív, nesidioblastosisban pedig, mint ahogy az egyik vizsgált betegünkönél is látszik, a műtét nem hoz tünetmentességet, ilyenkor a gyógyszeres kezelés a megfelelő terápiás lépés, melyet követően a betegek klinikai tünetei regrediálnak.

Vizsgálatunk során az endogén eredetű hyperinsulinaemiás hypoglycaemiás betegeknél, akinél a hagyományos képalkotó eljárásokkal nem sikerült az etiológia tisztázása az ASVS segítségével valamennyi betegnél igazolódott az inzulintöbblet eredete. 4 betegünkönél benignus insulinoma, 1 beteg esetében malignus insulinoma, illetve a maradék 4 beteg esetében nesidioblastosis igazolódtak. Ez a 100% találati arány jól korrelál az irodalmi adatokkal, ahol a legtöbb vizsgálatban 90-100% találati arányok kerültek megállapításra. Legtöbbször az inzulinkiráramlás csúcspontja a stimulációt követő 30 másodperces mintában volt észlelhető, valamint az inzulinkiráramlás mértéke insulinómás esetekben szignifikánsan magasabb volt, mint a nesidioblastosisos esetekben. Ezek az eredmények az irodalmi adatokkal jól korrelálnak. A daganat hormontermeléséről adott funkcionális információ segítségével vált lehetségessé a differenciáldiagnosztika az insulinómás és nesidioblastosisos esetek között. A benignus insulinómával járó eseteinkben műtétet követően a betegek tünetmentessé váltak. Malignus insulinómás betegünket posztoperatív szövődmények miatt elvesztettük. A nesidioblastosisos esetek közül 3 beteg esetében műtét nem történt, konzervatív terápia hatására tünetmentessé váltak, míg egy beteg esetében műtét történt, de tüneti remissziót ezután sem sikerült elérni, majd gyógyszeres kezelés hatására ő is tünetmentessé vált. Komplikáció a vizsgálatunk során nem fordult elő. Habár a vizsgálatban szereplő betegszám relatíve alacsony volt, mely vizsgálatunk egyik korlátja, eredményeink alapján kijelenthető, hogy az ASVS még mindig egy

hatékony diagnosztikus eljárás azokban az esetekben, ahol a nem invazív képalkotó vizsgálatok nem találják meg az inzulinöbbllet eredetét. Ez megfelel a legújabb ENETS jelenlegi ajánlásának is (7). Vizsgálatunk korlátja, hogy több, mára már elérhető vizsgálati eljárás nem, vagy csak részlegesen történt meg betegeink kivizsgálása során (EUS, IOUS, különböző radionuklidot használó eljárások), így ezeknek az átfogó összehasonlítása nem történt meg. Az insulinómák pontos lokalizációja elengedhetetlen a teljes gyógyuláshoz vezető sikeres műtéti beavatkozáshoz. Az ASVS továbbra is egy megbízható eszköz az insulinómák lokalizációjára, mely egyéb hasznos funkcionális információval is szolgál a daganat természetéről, melyet más újabb, drágább, nehezen elérhető vizsgálati eljárások továbbra sem, vagy csak részlegesen tudnak nyújtani.

További vizsgálatunkban az FGF21 lehetséges szerepét vizsgáltuk HT-s betegcsoportban. Az FGF21 az anyagcsere és a testsúly szabályozásában egy különösen nagy jelentőséggel bíró peptid hormon. Számos jótékony hatását több szervben is kifejti, az anyagcsere komplex szabályozó mechanizmusain keresztül kedvezően hat és összességében elmondható, hogy véd a zsírmáj, az atherosclerosis, az elhízás, ezek által korunk legnagyobb mortalitással járó betegségei, a cardiovascularis megbetegedések ellen. Emelkedett szérumszintjei, feltehetően egy kimerülőben lévő kompenzatorikus mechanizmusnak köszönhetően, jól korrelálnak különböző metabolikus anyagcserezavarokkal, illetve betegségekkel így az FGF21 szintjei prediktívek lehetnek pl. diabetes mellitus kialakulásában.

Az állatkísérletek során felmerülő FGF21 szint és a pajzsmirigy hormonok közötti kapcsolatot azonban eddig humán vizsgálatokkal egyértelműen nem sikerült igazolni, az irodalomban eddig publikált kisszámú tanulmányok egymásnak sokszor ellentmondó adatokat közöltek. Napjainkig a szérum FGF21 kapcsolatát a különböző metabolikus paraméterekkel, ill. pajzsmirigyfunkcióval felnőtt, Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban még senki nem vizsgálta.

A Hashimoto-thyreoiditis a leggyakoribb szervspecifikus autoimmun betegség. Jelentőségét az elhízással és a cardiovascularis megbetegedésekkel való szoros kapcsolata adja.

Eredményeinkben az FGF21 szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak HT-s betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz viszonyítva, ez az adat jól korrelál egy korábbi, fiatal HT-s beteganyagot vizsgáló tanulmány eredményeivel. Ugyanakkor nem sikerült szignifikáns korrelációt találnunk az FGF21 szintje és a HT-s betegek pajzsmirigyfunkciója között, melyet összességében a metabolikus rizikó megváltozásának tulajdonítunk.

Az FGF21 szintje és a BMI értéke között pozitív összefüggést találtunk a HT-s betegcsoportban. Eredményeink szerint az FGF21 szintek és a pajzsmirigyfunkció között megfigyelhető összefüggések a két vizsgált csoportban különböznek, mely arra enged következtetni, hogy a megfelelő tiroxin szubsztitúció ellenére is a HT-s beteg pajzsmirigy hormon regulációja károsodott. Többváltozós regressziós analízis HT-s betegekben az LDL-C-t, míg egészségesekben az FT4 szintet találta az FGF21 szint legjobb prediktorának, mely ugyancsak a HT-ban megfigyelhető károsodott pajzsmirigyfunkció következménye. Ezen eredmények azt sugallják, hogy a megfelelően szubsztituált HT ellenére, az elhízáshoz és a különböző anyagcsere- és cardiovascularis megbetegedésekhez vezető rendellenességek a kezelés ellenére perzisztálhatnak.

Vizsgálataink alátámasztják a jelenleg is széles körben elfogadott nézetet, hogy a trijód-tironin kezelés általában nem célravezető. Az FGF21 és egyéb anyagcsere metabolitok további vizsgálata az anyagcsere folyamatok szabályozásában továbbra is indokolt, mellyel kapcsolatban a jövőben még további gyógyszerfejlesztési kísérletek várhatóak.

9. Summary

Although ASVS has been somewhat overshadowed recently, it still has its role in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumours, even besides the newer, emerging and promising molecular imaging techniques. The main advantage of this examination is that, in addition to the morphological image, it provides useful functional information about the hormone production capacity of the lesion. Abnormally elevated insulin levels following the selective calcium stimulation of the major pancreatic arteries can be used to localise the origin of the insulin excess. With this additional functional information, we can differentiate between the localized insulinoma cases and nesidioblastosis cases. This is of paramount importance for planning the therapy, as surgery is curative in insulinoma cases, whereas in nesidioblastosis, as shown in one of our patients, surgery wasn't curative, the patient became asymptomatic after the administration of conservative medical therapy.

In our study, in patients with endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia where conventional imaging techniques failed to clarify the etiology, ASVS confirmed the origin of the abnormal insulin excess in all of the patients. Benign insulinoma was confirmed in 4

patients, malignant insulinoma in 1 patient and nesidioblastosis in the remaining 4 patients. This 100% success rate correlates well with data from the literature, where finding rates of 90-100% were reported in most studies. In most cases, the peak of insulin flux was observed in the 30 s post-stimulation sample and the rate of insulin flux was significantly higher in insulinoma cases than in nesidioblastosis cases. These results correspond well to literature data. Functional information on the tumours hormone production allowed differential diagnosis between insulinoma and nesidioblastosis cases. Cases with benign insulinoma got asymptomatic after surgery. We lost our patient with malignant insulinoma due to postoperative complications. Of the cases with nesidioblastosis, 3 patients did not undergo surgery and became asymptomatic after conservative medical therapy, while one patient underwent surgery but still had no symptomatic remission, and then after the administration of medical therapy the patient became asymptomatic. No complications occurred during our study. Although the number of patients included in our study was relatively low, which is a limitation of the study, our results suggest that ASVS is still an effective diagnostic technique in cases where non-invasive imaging methods fail to identify the origin of the abnormal insulin excess. This is also in line with the recent ENETS recommendation (7). A limitation of our study is that many of the currently available imaging methods (EUS, IOUS, various radionuclide techniques) were not available or only partially available during our study, and therefore no comprehensive comparison of these examinations has been concluded. Accurate localisation of insulinomas is essential for successful surgical intervention leading to a complete remission. ASVS remains a reliable tool for localising insulinomas, providing additional useful functional information about the nature of the tumor which are not or only partially delivered by other newer, more costly imaging techniques.

In our next study, we investigated the possible role of FGF21 in patients with HT. FGF21 is a peptide hormone of particular importance in the regulation of metabolism and body weight. It has a number of beneficial effects on several organs, a positive effect on metabolism through complex regulatory mechanisms and, in general, provides protection against fatty liver disease, atherosclerosis, obesity, and thus against cardiovascular diseases which constitute the diseases with the highest mortality in our days. Its elevated serum levels, presumably due to a depleting compensatory mechanism, correlate well with various metabolic disorders and diseases, and thus FGF21 levels may be predictive of the development of diabetes mellitus, for instance.

However, the connection between FGF21 levels and thyroid hormones reported in animal experiments has not yet been clearly demonstrated in human studies, and the small

number of studies published are reporting data which are often conflicting. To date, the relationship of serum FGF21 with various metabolic parameters and thyroid function in adult patients with Hashimoto's thyroiditis has not been investigated.

Hashimoto's thyroiditis is the most common organ-specific autoimmune disease. Its significance is due to its close association with obesity and cardiovascular diseases.

In our results, FGF21 levels were significantly lower in the HT patient group compared to the control group, which correlates well with the results of a previous study in a young HT patient population. However, we have found no significant correlation between FGF21 levels and thyroid function in HT patients, which we attribute generally to the change of metabolic risk.

A positive correlation has been found between FGF21 levels and BMI in the HT patient group. Our results suggest that the observed correlations between FGF21 levels and thyroid function are different in the two studied groups, suggesting that despite adequate levothyroxine substitution, thyroid hormone regulation is impaired in patients with HT. Multivariate regression analysis identified LDL-C in HT patients and FT4 levels in healthy subjects as the best predictor of FGF21 levels, which is also a consequence of the impaired thyroid function observed in HT. These results suggest that, despite adequately substituted HT, metabolic abnormalities leading to obesity and various metabolic and cardiovascular diseases may persist despite the treatment.

Our results confirms the theory that triiodothyronine treatment is usually not effective. Further examination of FGF21 and other metabolites and their role in the regulation of metabolism is necessary. Further drug development trials are expected in the future.

10. Irodalomjegyzék

1. Zhao, K., et al., *Essentials of Insulinoma Localization with Selective Arterial Calcium Stimulation and Hepatic Venous Sampling*. J Clin Med, 2020. **9**(10).
2. Hofland, J., et al., *European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(8): p. e13318.
3. Hirshberg, B., et al., *Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(9): p. 3222-6.
4. Bakatselos, S.O., *Hypoglycemia unawareness*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **93 Suppl 1**: p. S92-6.
5. Dizon, A.M., S. Kowalyk, and B.J. Hoogwerf, *Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas*. Am J Med, 1999. **106**(3): p. 307-10.
6. de Carbonnières, A., et al., *Surgical management of insulinoma over three decades*. HPB (Oxford), 2021. **23**(12): p. 1799-1806.
7. Mehrabi, A., et al., *A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma*. Pancreas, 2014. **43**(5): p. 675-86.
8. Morita, S., et al., *Preoperative localization of pancreatic insulinoma by super selective arterial stimulation with venous sampling*. Abdom Imaging, 2007. **32**(1): p. 126-8.
9. Thompson, S.M., et al., *Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(11): p. 4189-97.
10. Dravecka, I. and I. Lazurova, *Nesidioblastosis in adults*. Neoplasma, 2014. **61**(3): p. 252-6.
11. Dieterle, M.P., et al., *Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia*. Biomedicines, 2023. **11**(6).
12. Lewis, J.E., et al., *Going Back to the Biology of FGF21: New Insights*. Trends Endocrinol Metab, 2019. **30**(8): p. 491-504.
13. Salgado, J.V., M.A. Goes, and N. Salgado Filho, *FGF21 and Chronic Kidney Disease*. Metabolism, 2021. **118**: p. 154738.
14. Bonde, Y., et al., *Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans [S]*. Journal of Lipid Research, 2014. **55**(11): p. 2408-2415.
15. Xiao, F., et al., *Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Patients With Hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(10): p. 3800-3805.
16. Xiao, F., et al., *Independent Association of Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels With Impaired Liver Enzymes in Hyperthyroid Patients*. Frontiers in Endocrinology, 2019. **9**.
17. Bande, A.R., et al., *Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Patients with Hyperthyroidism and its Association with Body Fat Percentage*. Indian J Endocrinol Metab, 2019. **23**(5): p. 557-562.
18. Lee, Y., et al., *Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile*. Endocr J, 2013. **60**(8): p. 977-83.
19. Wang, G., et al., *Levothyroxine treatment restored the decreased circulating fibroblast growth factor 21 levels in patients with hypothyroidism*. Eur J Intern Med, 2016. **31**: p. 94-8.

20. Fu, T., et al., *Relationship between fibroblast growth factor 21 and thyroid stimulating hormone in healthy subjects without components of metabolic syndrome*. *Family Medicine and Community Health*, 2014. **2**(3): p. 1-6.
21. Song, R.-h., et al., *The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**.
22. Hu, X., et al., *Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in public health*, 2022. **10**: p. 1020709.
23. Oronsky, B., et al., *Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas*. *Neoplasia*, 2017. **19**(12): p. 991-1002.
24. Dasari, A., et al., *Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(10): p. 1335-1342.
25. Alsidawi, S., et al., *Pancreatic neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology and outcomes*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(4_suppl): p. 401-401.
26. Jensen, R.T., et al., *Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies*. *Cancer*, 2008. **113**(7 Suppl): p. 1807-43.
27. Service, F.J., et al., *Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study*. *Mayo Clin Proc*, 1991. **66**(7): p. 711-9.
28. Chen, L.J., Y.D. Han, and M. Zhang, *Diagnosis value preoperative localization of insulinoma by diffusion-weighted imaging: A pilot study*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(49): p. e23048.
29. Niederle, B., et al., *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement*. *Neuroendocrinology*, 2021. **111**(7): p. 609-630.
30. Sada, A., et al., *Comparison Between Sporadic and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Insulinoma*. *J Am Coll Surg*, 2022. **235**(5): p. 756-763.
31. Sada, A., et al., *Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor*. *World J Surg*, 2020. **44**(7): p. 2288-2294.
32. Valente, L.G., et al., *Clinical presentation of 54 patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a neurological chameleon (observational study)*. *Swiss Med Wkly*, 2018. **148**: p. w14682.
33. Cryer, P.E., et al., *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(3): p. 709-28.
34. Andreassen, M., et al., *Surgical Management, Preoperative Tumor Localization, and Histopathology of 80 Patients Operated on for Insulinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. **104**(12): p. 6129-6138.
35. Walker, M.P., et al., *Case presentation of 8-year follow up of recurrent malignant duodenal Insulinoma and lymph node metastases and literature review of malignant Insulinoma management*. *BMC Endocr Disord*, 2022. **22**(1): p. 310.
36. Reubi, J.C., *Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment*. *Neuroendocrinology*, 2004. **80 Suppl 1**: p. 51-6.
37. Pepe, G., et al., *Somatostatin receptor SPECT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. **39 Suppl 1**: p. S41-51.
38. Rufini, V., M.L. Calcagni, and R.P. Baum, *Imaging of Neuroendocrine Tumors*. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2006. **36**(3): p. 228-247.

39. McAuley, G., et al., *Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas*. Clin Radiol, 2005. **60**(10): p. 1039-50.
40. Sotoudehmanesh, R., et al., *Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma*. Endocrine, 2007. **31**(3): p. 238-41.
41. Luo, Y., et al., *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study*. J Nucl Med, 2016. **57**(5): p. 715-20.
42. Tu, K., L.J. Zhao, and J. Gu, *Adult focal beta-cell nesidioblastosis: A case report*. World J Clin Cases, 2023. **11**(1): p. 150-156.
43. Hercus, J.C., et al., *Functional Localization of Adult-Onset Idiopathic Nesidioblastosis*. Case Reports in Endocrinology, 2022. **2022**(1): p. 2802975.
44. Kim, J.R., et al., *Difficult diagnosis and localization of focal nesidioblastosis: clinical implications of ⁶⁸Gallium-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide PET scanning*. Ann Surg Treat Res, 2016. **91**(1): p. 51-55.
45. Ünal, B., et al., *A Rare Complication of Gastric Bypass (Weight Loss) Surgery: Nesidioblastosis*. International Journal of Surgical Pathology, 2015. **23**(1): p. 68-70.
46. Doi, S., et al., *Adult-Onset Focal Nesidioblastosis With Nodular Formation Mimicking Insulinoma*. Journal of the Endocrine Society, 2021. **6**(1).
47. Doppman, J.L., et al., *Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium*. Ann Intern Med, 1995. **123**(4): p. 269-73.
48. Kharitononkov, A., et al., *FGF-21 as a novel metabolic regulator*. J Clin Invest, 2005. **115**(6): p. 1627-35.
49. Fon Tacer, K., et al., *Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse*. Mol Endocrinol, 2010. **24**(10): p. 2050-64.
50. Ren, Y., et al., *Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 873699.
51. Tan, B.K., et al., *Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in human cerebrospinal fluid: relationship with plasma FGF21 and body adiposity*. Diabetes, 2011. **60**(11): p. 2758-62.
52. Yu, H., et al., *Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans*. Clin Chem, 2011. **57**(5): p. 691-700.
53. NASON, S., et al., *Glucagon Regulates Energy Balance via FGF-21 Signaling in the Brain*. Diabetes, 2018. **67**(Supplement_1).
54. Planavila, A., et al., *Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice*. Nature Communications, 2013. **4**(1): p. 2019.
55. Wang, N., et al., *Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes*. International Immunopharmacology, 2018. **56**: p. 301-309.
56. Jung, C.-H., et al., *The U-shaped relationship between fibroblast growth factor 21 and microvascular complication in type 2 diabetes mellitus*. Journal of Diabetes and its Complications, 2017. **31**(1): p. 134-140.
57. Mutsnaini, L., et al., *Fibroblast growth factor 21 deficiency aggravates obesity-induced hypothalamic inflammation and impairs thermogenic response*. Inflammation Research, 2019. **68**(5): p. 351-358.
58. Wang, W.F., et al., *A novel function for fibroblast growth factor 21: stimulation of NADPH oxidase-dependent ROS generation*. Endocrine, 2015. **49**(2): p. 385-95.

59. Wang, N., et al., *FGF-21 Plays a Crucial Role in the Glucose Uptake of Activated Monocytes*. *Inflammation*, 2018. **41**(1): p. 73-80.
60. Zhang, X., et al., *Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated With the Metabolic Syndrome in Humans*. *Diabetes*, 2008. **57**(5): p. 1246-1253.
61. Stein, S., et al., *Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia*. *Metabolism*, 2010. **59**(1): p. 33-37.
62. Mraz, M., et al., *Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity*. *Clinical Endocrinology*, 2009. **71**(3): p. 369-375.
63. Shen, Y., et al., *Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease*. *Cardiovascular Diabetology*, 2013. **12**(1): p. 124.
64. Chow, W.S., et al., *Serum Fibroblast Growth Factor-21 Levels Are Associated With Carotid Atherosclerosis Independent of Established Cardiovascular Risk Factors*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013. **33**(10): p. 2454-2459.
65. Zhang, W., et al., *Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction*. *PLOS ONE*, 2015. **10**(6): p. e0129791.
66. Guo, Y., L. Li, and S. Hu, *Fibroblast growth factor 21 may be a strong biomarker for renal outcomes: a meta-analysis*. *Renal Failure*, 2023. **45**(1): p. 2179336.
67. Semba, R.D., et al., *Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community-dwelling adults*. *J Hum Hypertens*, 2013. **27**(6): p. 397-9.
68. Murphy, M., et al., *Increased Responses to the Actions of Fibroblast Growth Factor 21 on Energy Balance and Body Weight in a Seasonal Model of Adiposity*. *Journal of Neuroendocrinology*, 2013. **25**(2): p. 180-189.
69. Lewis, J.E. and F.J.P. Ebling, *Tanycytes As Regulators of Seasonal Cycles in Neuroendocrine Function*. *Frontiers in Neurology*, 2017. **8**.
70. Adams, A.C., et al., *Thyroid Hormone Regulates Hepatic Expression of Fibroblast Growth Factor 21 in a PPAR γ -dependent Manner*. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. **285**(19): p. 14078-14082.
71. Zhang, A., et al., *Thyroid hormone receptor regulates most genes independently of fibroblast growth factor 21 in liver*. *Journal of Endocrinology*, 2015. **224**(3): p. 289-301.
72. Domouzoglou, E.M., et al., *Fibroblast Growth Factor 21 and Thyroid Hormone Show Mutual Regulatory Dependency but Have Independent Actions In Vivo*. *Endocrinology*, 2014. **155**(5): p. 2031-2040.
73. Drongitis, P., et al., *Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Children and Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis before and after L-Thyroxin Medication: A Prospective Study*. *Medicina*, 2021. **57**(12): p. 1374.
74. Sung, Y.M., et al., *Selective intra-arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of insulinomas*. *Korean J Radiol*, 2003. **4**(2): p. 101-8.
75. Crippa, S., et al., *Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections*. *Arch Surg*, 2012. **147**(3): p. 261-6.
76. Rösch, T., et al., *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(26): p. 1721-6.
77. Téllez-Ávila, F.I., et al., *Diagnostic yield of endoscopic ultrasound in patients with hypoglycemia and insulinoma suspected*. *Endosc Ultrasound*, 2015. **4**(1): p. 52-5.
78. Kann, P.H., M. Rothmund, and A. Zielke, *Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005. **113**(8): p. 471-4.

79. McLean, A.M. and P.D. Fairclough, *Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(2): p. 177-93.
80. Morera, J., et al., *Preoperative localization of an insulinoma: selective arterial calcium stimulation test performance*. J Endocrinol Invest, 2016. **39**(4): p. 455-63.
81. Kirchhoff, T.D., et al., *[Intraarterial calcium stimulation (ASVS) for pancreatic insulinoma: comparison of preoperative localization procedures]*. Radiologe, 2003. **43**(4): p. 301-5.
82. Wiesli, P., et al., *Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations*. J Vasc Interv Radiol, 2004. **15**(11): p. 1251-6.
83. Wang, H., et al., *Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2019. **14**(11): p. e0224928.
84. Hatoko, T., et al., *Low-dose Selective Arterial Calcium Stimulation Test for Localizing Insulinoma: A Single-center Experience of Five Consecutive Cases*. Intern Med, 2020. **59**(19): p. 2397-2403.
85. Guettier, J.M., et al., *Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1074-80.
86. Perkov, D., et al., *LOCALIZATION OF PANCREATIC INSULINOMAS WITH ARTERIAL STIMULATION BY CALCIUM AND HEPATIC VENOUS SAMPLING - PRESENTATION OF A SINGLE CENTRE EXPERIENCE*. Acta Endocrinol (Buchar), 2016. **12**(1): p. 55-62.
87. Tseng, L.M., et al., *The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(7): p. 2121-7.
88. Chang, L., et al., *The comparison of three different molecular imaging methods in localization and grading of insulinoma*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1163176.
89. Haug, A.R., et al., *The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors*. J Nucl Med, 2012. **53**(11): p. 1686-92.
90. Gabriel, M., et al., *68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT*. J Nucl Med, 2007. **48**(4): p. 508-18.
91. Reubi, J.C., et al., *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors are not overexpressed in pancreatic islets from patients with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia following gastric bypass*. Diabetologia, 2010. **53**(12): p. 2641-5.
92. Reubi, J.C. and B. Waser, *Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(5): p. 781-93.
93. Antwi, K., et al., *Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(13): p. 2318-2327.
94. Wild, D., et al., *Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas*. J Nucl Med, 2011. **52**(7): p. 1073-8.
95. Ravi, K. and B.J. Britton, *Surgical approach to insulinomas: are pre-operative localisation tests necessary?* Ann R Coll Surg Engl, 2007. **89**(3): p. 212-7.

96. Tamburrino, D., et al., *Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNEs)*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **11**(1): p. 65-73.
97. Cao, J., et al., *BYPASS-OMA: Hypoglycemic Hyperinsulinemic Nesidioblastosis after Gastric Bypass Surgery-A Case Report and Review of the Literature*. Case Rep Endocrinol, 2022. **2022**: p. 5472304.
98. Sívori, E., *Tumores endócrinos del páncreas / Endocrine tumors of the pancreas*. Prensa méd. argent;96(3): 137-142, mayo 2009., 2009: p. 137-142.
99. Hu, X., et al., *Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Public Health, 2022. **10**.
100. Ying, M., et al., *Long-term trajectories of BMI and cumulative incident metabolic syndrome: A cohort study*. Frontiers in Endocrinology, 2022. **13**: p. 915394.
101. Hildrum, B., et al., *Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study*. BMC public health, 2007. **7**: p. 1-9.
102. Ates, I., et al., *The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis*. European journal of endocrinology, 2016. **174**(6): p. 727-734.
103. Giannakou, M., et al., *The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis*. Endocr Connect, 2018. **7**(9): p. 990-997.
104. Al-Naimi, M.S., et al., *Levothyroxine improves Paraoxonase (PON-1) serum levels in patients with primary hypothyroidism: Case-control study*. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 2018. **9**(3): p. 113-118.
105. Tellechea, M.L., *Meta-analytic evidence for increased low-grade systemic inflammation and oxidative stress in hypothyroid patients. Can levothyroxine replacement therapy mitigate the burden?* Endocrine, 2021. **72**(1): p. 62-71.
106. Csiha, S., et al., *Advanced glycation end products and their soluble receptor (sRAGE) in patients with Hashimoto's thyroiditis on levothyroxine substitution*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1187725.
107. Gereben, B., et al., *Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling*. Endocrine reviews, 2008. **29**(7): p. 898-938.
108. Biondi, B., G.J. Kahaly, and R.P. Robertson, *Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders*. Endocrine reviews, 2019. **40**(3): p. 789-824.
109. Kang, Y.E., et al., *Association between circulating fibroblast growth factor 21 and aggressiveness in thyroid cancer*. Cancers, 2019. **11**(8): p. 1154.
110. Ueland, H.O., et al., *Novel inflammatory biomarkers in thyroid eye disease*. European Journal of Endocrinology, 2022. **187**(2): p. 293-300.
111. Szczepańska, E. and M. Gietka-Czernel, *FGF21: a novel regulator of glucose and lipid metabolism and whole-body energy balance*. Hormone and Metabolic Research, 2022. **54**(04): p. 203-211.
112. Sztanek, F., et al., *New Developments in Pharmacological Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes—Beyond and within GLP-1 Receptor Agonists*. Biomedicines, 2024. **12**(6): p. 1320.
113. Fiorenza, M., et al., *Weight-loss maintenance is accompanied by interconnected alterations in circulating FGF21-adiponectin-leptin and bioactive sphingolipids*. Cell Reports Medicine, 2024. **5**(7).
114. Ren, F., et al., *Retrospective analysis of factors associated with serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with diabetes*. Annals of Palliative Medicine, 2021. **10**(3): p. 3258266-3253266.

11. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/589/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Halmi Sándor

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Berta, E., **Halmi, S.**, Molnár, I., Hutkai, D., Csiha, S., Bhattoa, H. P., Lőrincz, H., Somodi, S., Katkó, M., Harangi, M., Paragh, G., Nagy, E. V., Bodor, M.: Low Serum Fibroblast Growth Factor 21 Level and Its Altered Regulation by Thyroid Hormones in Patients with Hashimoto's Thyroiditis on Levothyroxine Substitution.
Metabolites. 14 (10), 1-10, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo14100565>
IF: 3.4 (2023)
2. **Halmi, S.**, Berta, E., Diószegi, Á., Sira, L., Fülöp, P., Nagy, E. V., Győry, F., Kanyári, Z., Tóth, J., Bhattoa, H. P., Bodor, M.: Single center experience in localization of insulinoma by selective intraarterial calcium stimulation angiography: a case series of 15 years.
Front Endocrinol (Lausanne). 15, 1-7, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1305958>
IF: 3.9 (2023)

További közlemények

3. Csiha, S., Molnár, I., **Halmi, S.**, Hutkai, D., Lőrincz, H., Somodi, S., Katkó, M., Harangi, M., Paragh, G., Nagy, E. V., Berta, E., Bodor, M.: Advanced glycation end products and their soluble receptor (sRAGE) in patients with Hashimoto's thyroiditis on levothyroxine substitution.
Front. Endocrinol. 14, 1-9, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1187725>
IF: 3.9





4. Gál, K., Veres, K., **Halmi, S.**, Bozoki-Beke, K., Fekete, K., Homoki, J., Gálné Remenyik, J., Baráth, B., Varga, Á., Németh, N., Soltész, P.: The effect of rheopheresis treatment on the cytokine profile in diabetic foot syndrome with hyperviscosity in the aspect of clinical changes: a preliminary study.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 80 (2), 117-125, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-211188>
IF: 2.1
5. Szilágyi, B., Fejes, Z., Rusznyák, Á., Fenyvesi, F., Pócsi, M., **Halmi, S.**, Griger, Z., Kunapuli, S. P., Kappelmayer, J., Nagy, B. J.: Platelet Microparticles Enriched in miR-223 Reduce ICAM-1-Dependent Vascular Inflammation in Septic Conditions.
Front. Physiol. 12, 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.658524>
IF: 4.755
6. Berta, E., Lengyel, I., **Halmi, S.**, Zrínyi, M., Erdei, A., Harangi, M., Páll, D., Nagy, E. V., Bodor, M.: Hypertension in thyroid disorders.
Front Endocrinol (Lausanne). 10, 1-11, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00482>
IF: 3.644

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,699

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
7,3**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.12.11.



12. Tárgyszavak

insulinoma, inzulin, ASVS, nesidioblastosis, calcium stimuláció, pancreas, FGF21, adipokin, Hashimoto-thyreoiditis, dyslipidaemia, diabetes mellitus, pajzsmirigy

13. Keywords

insulinoma, insulin, ASVS, nesidioblastosis, calcium stimulation, pancreas, FGF21, adipokine, Hashimoto's thyroiditis, dyslipidaemia, diabetes mellitus, thyroid gland

14. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel és hálával tartozom elsősorban témavezetőmnek, mentoromnak, dr. Bodor Miklós Tanár Úrnak, aki orvostanhallgató korom óta mentorál, motivál mind gyógyító-, mind kutatómunkám során egyaránt. Nélküle munkám nem jöhetett volna létre. Türelmét, támogatását ezúton is köszönöm.

Köszönettel tartozom továbbá dr. Nagy V. Endre, dr. Balla József, dr. Harangi Mariann és dr. Paragh György Professzor Uraknak és Professzor Asszonynak értékes segítségükért, példamutatásukért és biztatásukért, valamint, hogy lehetővé tették, hogy kutatói munkám a Belgyógyászati Intézetben végezhessem.

Köszönettel tartozom dr. Berta Eszter Adjunktusnőnek munkámban nyújtott támogatásáért, értékes segítségéért.

Köszönettel tartozom továbbá az Endokrinológiai Tanszék minden munkatársának, kutatócsoportunk minden tagjának, a Belgyógyászati Intézet kutatólaborjában dolgozó valamennyi munkatársnak és valamennyi társszerző kollegámnak!

Külön köszönöm családom türelmét és támogatását!