

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Anyagcsere paraméterek vizsgálata endokrin  
betegségekben**

**Dr. Halmi Sándor**

**Témavezető: Dr. Bodor Miklós**



**DEBRECENI EGYETEM**

**Egészségtudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2025**

# Anyagcsere paraméterek vizsgálata endokrin betegségekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Halmi Sándor, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája  
(Anyagcsere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja programja) keretében

Témavezető: Dr. Bodor Miklós, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Remenyik Éva, az MTA doktora

tagok: Dr. Katona Evelin, PhD

Dr. Deli Tamás, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület Tárgyaló,  
2025. augusztus 28. 9 óra.

Az értekezés bírálói:

Dr. Ujhelyi Zoltán, PhD

Dr. Magony Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Remenyik Éva, az MTA doktora

tagok: Dr. Katona Evelin, PhD

Dr. Deli Tamás, PhD

Dr. Ujhelyi Zoltán, PhD

Dr. Magony Sándor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület  
Tanterem, 2025. augusztus 28. 11 óra.

## 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 kórlefolyásából adódó szövődmények kialakulása. Munkánkban olyan anyagcsere paramétereket vizsgáltunk, amelyek nemcsak a diagnózis felállításában segíthetnek, hanem prediktív faktorként, valamint a kórlefolyás 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. 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 rosszulletek miatt folyamatosan romlik. Az elhízás is a kórkép igen gyakori velejárója, 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. Az insulinoma sebészi megoldása kuratív, ehhez azonban nélkülözhetetlen a daganat preoperatív minél pontosabb lokalizációja. 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. 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 hátterében insulinoma vagy nesidioblastosis (diffúz béta-sejt hypertrophia által okozott hyperinsulinaemiás hypoglycaemia) okozza-e a kóros mértékű inzulinfelszabadulást. Míg insulinoma esetében sebészi beavatkozás szükséges,

addig nesidioblastosisnál a gyógyszeres terápia a célravezető. Az újabb, utóbbi évtizedben elérhetővé vált diagnosztikai technikák sokszor költségesek, nehezen elérhetőek, több esetben diagnosztikus értékük korlátozott, és funkcionális információval sem szolgálnak, így az ASVS szerepe, jelentősége még napjainkban sem megkérdőjelezhető.

A 21-es fibroblast növekedési faktor (FGF21) egy peptid hormon, melynek a szénhidrát-, és lipidanyagcsere, 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). Vérben mérhető szintjei emelkedést mutatnak különböző anyagcsere eltérések megjelenése során, így metabolikus megbetegedések pl. diabetes mellitus kialakulása is megjósolható segítségével. 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 pajzsmirigynak. Habár állatkísérletek során sikerült összefüggéseket találni az FGF21 szintje és a pajzsmirigyfunkció között, mindezidáig humán vizsgálatok csak korlátozott számban állnak rendelkezésre és az eddigi eredmények is ellentmondásosak. 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. Mindezidáig a szérumban 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 nyílhatnak meg a súlyos anyagcsere-rekissiklás elkerülésére, valamint a későbbi komplikációk, az obesitas, atherosclerosis, cardiovascularis megbetegedések kialakulásának megelőzésére, egy minőségibb, hosszabb várható élettartamot biztosítva ezen betegcsoportban.

## **Irodalmi áttekintés**

### **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 expressioja. 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.

A pancreatikus neuroendokrin tumorok (pNET) a hasnyálmirigy neuroendokrin sejtjeiből kialakuló daganatok. 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.

Az insulinoma egy ritka, a hasnyálmirigy béta sejtjeiből kiinduló daganat, melynek incidenciája 1-4/1 millió fő/év, 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 jelenhet meg. A típusos klinikai tünetek korán, általában 30 éves kor alatt jelentkeznek.

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. Az esetek 87-95%-ban az insulinómák benignusak és soliter elhelyezkedésűek, mely hatékony és gyors sebészi terápiát tesz lehetővé.

### **Az insulinoma klinikai képe és labordiagnosztikája**

Az insulinoma pontos diagnózisa gyakran késik és csak a klinikai tünetek megjelenése után hosszú évekkal következik be. A klinikai képet meghatározó vegetatív és neuroglycopeniás tünetek a hyperinsulinaemiás hypoglycaemia esetén alakulnak ki. A neuroglycopeniás tünetek

közül a legárgalmasabb a zavartság, homályos látás, fejfájás, konvulziók és a megváltozott tudatállapot, míg a vegetatív tünetek közül az izzadás, gyengeség, palpítőérzés, éhségérzet és a különböző paraesthesiák fordulnak elő .

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. A hyperinsulinaemiát követő jelentős és gyakori éhségérzet következtében kialakuló testsúlygyarapodás ugyancsak a kórkép gyakori velejárója, mely az esetek 39-50%-ban megfigyelhető.

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 is járó hypoglycaemiás rosszullét jelentkezik, mely glükóz adására azonnal megszűnik. 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  $>4$   $\mu$ U/ml, C-peptid  $>0.2$  nmol/l és proinzulin  $>5$  pmol/l) az esetek 99%-ban diagnosztikus értékűek.

### **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. MEN-1 szindrómás betegek esetében az insulinómák mérete általában 1-3 cm közöttiek és multifokális elhelyezkedésűek. Az insulinómák a pancreason belül bárhol kialakulhatnak, ugyanakkor az extrapancreaticus elhelyezkedés igen ritka ( $<2\%$ ), a szokatlan megjelenési helyen a tumor megtalálása nem kis kihívást jelent.

A sebészi beavatkozás során a fő cél minimalizálni a hasnyálmirigy endokrin és exokrin funkcióvesztését, 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 kontrasztanyagot CT (63-94%) és az MRI (60-90%) vizsgálatok diagnosztikus találati aránya némely esetben nem elégséges.

A neuroendokrin sejtek különböző peptidek 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. 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.

A somatostatin receptor scintigraphia (SRS) egy olyan nukleáris képalkotó vizsgálat, mely során radiofarmakonnal 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. Insulinómás esetekben a somatostatin receptor szcintigráfia 47-60%-os szenzitivitással rendelkezik.

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 <sup>68</sup>Ga-Exendin-4 PET/CT-vel lehet elérni, melynek találati aránya kiemelkedő, 97,7%. 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 inspectioval, sem palpationnal nem lehet a daganatot megtalálni.

## **A nesidioblastosis fogalma**

Endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiával járhat egy ugyancsak hasnyálmirigy eredetű elváltozás, az úgynevezett nesidioblastosis is. Diagnosztikai nehézségét az adja, hogy klinikai tünetei gyakorlatilag megegyeznek az insulinomában leírtakkal.

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

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.

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.

Az ASVS vizsgálat során a hasnyálmirigyét 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. 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.

## **Az FGF21 szerepe az anyagcserében**

A 21-es fibroblast növekedési faktor (FGF21), mely főleg a májban szintetizálódik, egy parakrin és endokrin módon ható peptid hormon. Fontos szerepet játszik a szervezet energiaegyensúlyának és a testsúly szabályozásában.

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. Humán vizsgálatok során jótékony hatásai igazolódtak dyslipidaemiákban és zsírmájban.

Emberben az FGF21 szerepet játszik a makrotápanyagok preferenciájában, éhséghormonként és terhelésre kiválasztódó hepatokinként viselkedik, valamint az anyagcserefolyamatok postprandiális regulátoraként működik. Az FGF21-nek protektív szerepet tulajdonítunk a nem alkoholos eredetű zsírmájban és ennek gyulladással járó formájában is.

### **Az FGF21 hatásmechanizmusa**

A célszerveken az FGF21 az FGF-receptor (FGFR) szupercsaládhoz tartozó tirozinkináz típusú receptoraihoz kötődik, azokat aktiválja obligát koreceptora, a  $\beta$ Klotho (KLB) segítségével, mely egy FGFR kötő transzmembrán fehérje.

A szabad zsírsavak (FFA) a peroxisoma proliferátor aktivált receptor alfa aktiválásán keresztül (PPAR- $\alpha$ ) 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.

Metabolikus hatásai mellett az FGF21-nek anti-inflammatórikus hatást is tulajdonítanak, melyet kettes típusú cukorbetegségben és diabeteses perifériás neuropathiában szenvedő betegekben figyeltek meg, ezeken túl úgy tűnik, hogy az obesitással összefüggő hipotalamikusan inflammációs folyamatra is kedvezően hat.

A vérben keringő FGF21 indirekt immunmoduláló hatással is rendelkezik az aktivált monociták glükóz felvételének befolyásolásán keresztül.

### **Az FGF21 és krónikus metabolikus megbetegedések kapcsolata**

Emelkedett FGF21 szintek mérhetőek obesitásban, dyslipidaemiában, metabolikus szindrómában, diabetes mellitusban, nem alkoholos eredetű zsírmájban, coronaria betegségekben, atherosclerosisban, akut myocardialis infarctusban, diabeteses nephropathiában, és artériás hipertenzióban 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.

### **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. Hörcsögműsérletek igazolták, hogy FGF21 infúzió beadását követően a dejodináz-2 (DIO2) enzim upregulációja figyelhető meg a hypothalamusban és az interscapuláris barna zsírszövetben. 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 energiafelhasználására. Állatkísérletekben a T3 kezelés PPAR dependens útvonalon fokozta az FGF21 hepatikus kifejeződését, míg FGF21 adása csökkentette a pajzsmirigy hormonszinteket, melyek alapján egy oda-vissza ható kapcsolat áll fenn az FGF21 és a pajzsmirigyfunkció között .

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 .

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

Irodalmi adatok alapján az FGF21 szint kapcsolatát, esetleges összefüggéseit a különböző metabolikus-, és pajzsmirigy paraméterekkel célzó vizsgálat ezidáig nem történt felnőtt, Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban.

## **Célkitűzések**

### **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 betegeinkben 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.

### **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.

## **Betegadatok és módszerek**

### **Betegadatok és módszerek endogén hyperinsulinaemiás hypoglycaemiás betegek ASVS vizsgálata során**

#### **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  $>4$   $\mu$ U/ml, C-peptid  $>0,2$  nmol/l).

A betegek átlagéletkora  $45 \pm 25$  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.

## **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. 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).

## **Az FGF21 szint vizsgálata Hashimoto-thyreoiditisszel gondozott betegeinkben**

### **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  $47 \pm 13$  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  $46 \pm 14$  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.

### **Vérvételi technika és az eredmények értékelésének módszerei**

A vénás vérmintákat Vacutainer® szérumszeperáló 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×g sebességgel, 10 percig tartó centrifugálással választottuk el, majd aliquotáltuk és -80 °C-on tároltuk a későbbi elemzés céljából.

A szérum FGF21 szintjét enzimhez kötött immunszorbens vizsgálattal (ELISA) mértük le a gyártói utasításoknak megfelelően (Fibroblast Growth Factor 21 Human ELISA Kit, BioVendor Laboratori Medicina a.s., Brno, Csehország). A szérum 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) szérum szintjét immunoturbidimetriás módszerrel határoztuk meg; a trigliceridet, totál koleszterint, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterint (LDL-C), nem magas sűrűségű lipoprotein koleszterineket (non-HDL-C) és magas sűrűségű lipoprotein koleszterint (HDL-C) enzimatis, kolorimetriás tesztekkel mértük; a glükózt pedig hexokinázos kinetikus enzimatis assay-vel határoztuk meg Cobas c600 automata analizátor segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország).

### **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 folyamos 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.

## **Eredmények**

### **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 octreotid szcintigraphia 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. 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.

A klinikai tünetek megszűntek és a laboratóriumi eltérések is rendeződtek a sebészeti beavatkozás után 4 betegünk esetében. 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 béta-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-antagonista és diazoxid kombinált gyógyszeres terápia mellett megszűntek.

Valamennyi insulinomás betegünkél 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.

### **Eredményeink az FGF21 szintek mérését követően**

A mért FGF21 szérumszintek jelentősen alacsonyabbak voltak a Hashimoto-thyreoiditises betegcsoportban, mint a korhoz, BMI értékhez illesztett kontrollcsoportban. A TSH és az Ft4 szintje magasabb volt a HT-s csoportban, míg az Ft3 szint alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

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.

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.

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 szérumszint 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);  $p = 0,027$ ).

## **Megbeszélés**

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

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. Az insulinoma gyógyulási rátája sebészi megoldást követően kiváló, műtét után az 5 éves betegségmentes túlélési arány 100%, köszönhetően a relatíve ritkán előforduló rosszindulatú daganatoknak.

A nesidioblastosist a pancreas béta-sejtjeinek hyperplasiája és hypertrophiája jellemez. Az extrém ritkaságnak számító fokális eseteket kivéve, melyeket sebészi úton is kezelhetnek, a legtöbb esetben a gyógyszeres kezelés a célravezető. 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. A mért inzulinszint emelkedése nagyon hasonló volt 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. Szenzitivitása azonban 40%-92,6% között változhat a tumor

intrapancreaticus elhelyezkedésétől függően. A vizsgálat effektivitását továbbá nagymértékben befolyásolja a beavatkozást végző orvos szakmai tapasztalata és távoli metasztázisok észlelésére sem alkalmas. Ezenkívül a hyperechogén laesiók hiányában a nesidioblastosisos esetek kivizsgálásában is jelentősen korlátozott a vizsgálat használhatósága.

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.

Vizsgálatunkban 9 betegből 4 betegnél sikerült az ASVS segítségével diffúz inzulináramlást detektálni. Ezen nesidioblastosissnak tartott betegek esetén a gyógyszeres kezelés javított a betegek állapotán és a sebészeti beavatkozás elkerülhetővé vált, egy eset kivételével, akinél műtétet követően sem 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, ezentúl az ASVS technika szenzitivitása megközelítette az intraoperatív palpato és az intraoperatív ultrahangos vizsgálat (IOUS) kombinációját is.

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

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

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

Természetesen ennek az eljárásnak is vannak korlátai és veszélyei is. 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 operátor esetében és jól felszerelt központokban igen ritkák. Egy 17 beteg adatait feldolgozó vizsgálatban nem jelentkezett szövődmény ASVS beavatkozást követően. 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 68Ga-DOTATATE pozitron emissziós tomográfia (PET) vagy a 68Ga-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 68Ga-DOTATATE PET/CT-nél, mind a 18F-FDG PET/CT-nél hatékonyabb volt az insulinómák lokalizációjában, főleg a kis, G2-es típusú tumorok esetében. Az Exendin-4 egy molekuláris jelzőanyag, mely a glukagon-szerű peptide-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 68Ga-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. A GLP-1R kifejeződése nesidioblastosisban magasabb, mint a normál hasnyálmirigy szövetben, de alacsonyabb, mint insulinoma esetében, mely szintén egy korlátja lehet ennek a vizsgálómódszernek.

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

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

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

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 insuffitentiát, 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.

A nesidioblastosisos esetek száma folyamatosan nő, vizsgálatunk során relatíve magas számú nesidioblastosisos esetet találtunk a vizsgálatba bevont hyperinsulinaemiás betegeink között. Nesidioblastosisban a sebészi beavatkozás nem célravezető, a műtétet követően nem alakul ki teljes gyógyulás. A részletes preoperatív kivizsgálás elengedhetetlen a felesleges műtétek elkerülése végett.

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. Rosszindulatú,

metasztatikus insulinóma esetekben a peptid receptor radionuklid terápia (PRRT) kombinációja <sup>177</sup>Lu-DOTATATE-val és everolimusszal jöhet szóba, főleg azokban a már előrehaladottabb esetekben, amikor a hypoglycaemia somatostatin analóg kezelésre refrakteritást mutat.

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

Egy korábbi tanulmányban Bande és munkacsoportja normál FGF21 szinteket talált egy 20 hyperthyreosisos beteget magába foglaló vizsgálatban. Xiao és munkatársai egy nagyobb populációjú Graves-Basedow kóros manifeszt hyperthyreosisos betegcsoportban emelkedett FGF21 szintet észleltek, mely az euthyreoid állapot elérése után csökkenni kezdett. Az FGF21 szint független kapcsolatát állapították meg a pajzsmirigy túlműködéssel. Az FT3 és FT4 értékek hyperthyreosisos betegekben egyértelmű korrelációt mutattak az FGF21 szinttel. Egy másik tanulmányban Bande és munkacsoportja hasonlóan emelkedett FGF21 szinteket észleltek pajzsmirigy túlműködésben. Egy Lee által vezetett tanulmányban normális pajzsmirigy hormon státusszal rendelkező egyéneket hasonlítottak össze subclinikus és manifeszt hypothyreosisos betegekkel és az FGF21 szintek emelkedését találták hypothyreosisos betegeknél, függetlenül a BMI értéktől vagy a lipid-, ill. a szénhidrát anyagcserétől. Wang és munkatársai ellentmondó eredményeket kaptak subclinikus és manifeszt 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. 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. 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 publikálta. Subclinikus pajzsmirigy alulműködésben is az FGF21 szintje emelkedett lehet, melyet a társuló obesitashoz köthető adaptív mechanizmus magyarázhat. 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 kitek magyarázhatják. Ugyanakkor jelenleg csak korlátozott irodalmi adat áll

rendelkezésünkre, mivel mindeközéig csak csekély számú tanulmány foglalkozott az FGF21 és pajzsmirigy funkció közötti esetleges kapcsolattal.

Tanulmányunkban igyekeztünk egy olyan HT-s betegcsoportot beválogatni, amely jól reprezentál egy valós, levotiroxinnal szubsztituált HT-s beteganyagot. Vizsgált betegek és a kontroll csoport olyan, köztudottan anyagcsere rontó paraméterekre voltak illesztve, mint az életkor és BMI érték.

Vizsgálatunkban szignifikánsan alacsonyabb szérumszinteket észleltünk a HT-s betegcsoportban, az életkorra és BMI értékre illesztett kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Eredményeink hasonlóak Wang és munkacsoportjának eredményeivel, akik nyilvános hypothyreosis esetén alacsonyabb FGF21 szinteket észleltek.

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 FT<sub>4</sub> 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, tiroxinnal megfelelően szubsztituált Hashimoto-thyreoiditiszes betegek és az egészséges egyének között, mégpedig a pajzsmirigy hormon anyagcserére kifejtett hatásában, mely jelentősen hozzájárulhat az észlelt metabolikus eltérésekhez és az obesitás 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 FT<sub>4</sub> 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 FT<sub>3</sub> 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 féléletideje, mely még tovább csökken fiziológias szubsztrátjának, a T4 jelenlétében. 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.

Eredményeink, ha csak részlegesen is, de magyarázatot adhatnak arra a klinikai megfigyelésre, hogy miért csupán mérsékelt sikereket tudunk elérni testsúlycsökkentésben, vagy vérsírcsökkentésben még az adekvátan substituált 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 szérum 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

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

Az általunk végzett tanulmánynak vannak korlátjai, melyek közül az egyik a viszonylagosan alacsony betegszám.

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.

A 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.

## **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 pancreast 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, akiknél a hagyományos képalkotó eljárásokkal nem sikerült az etiológia tisztázása, az ASVS segítségével valamennyi betegnél igazolódott az inzulin-többlet eredete. 4 betegünkben benignus insulinoma, 1 beteg esetében malignus insulinoma, illetve a maradék 4 beteg esetében nesidioblastosis igazolódott. Ez a 100% találati arány jól korrelál az irodalmi adatokkal, ahol a legtöbb vizsgálatban 90-100% találati arányok kerültek megállapításra. Legtöbbször az inzulináramlás csúcspontja a stimulációt követő 30 másodperces mintában volt észlelhető, valamint az inzulináramlás mértéke insulinómás esetekben szignifikánsan magasabb volt, mint a nesidioblastosisos esetekben. Ezek az eredmények az irodalmi adatokkal jól korrelálnak. 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 inzulin-többlet eredetét. Ez megfelel a legújabb ENETS jelenlegi ajánlásának is. 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 anyagcserére 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.

Eredményeinkben az FGF21 szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak HT-s betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. 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. Eredményeink azt sugallják, hogy a megfelelő hormon substitutio 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.

## Kenézzy 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., Györy, 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.

