B3755

A pankreász regeneráció vizsgálata normál és diabéteszes állapotban patkányban.

(rövid magyar nyelvű összefoglaló)

Dr. Hegyi Péter

Ph.D. értekezés tézisei

Szeged

2001

B 3755

A pankreász regeneráció vizsgálata normál és diabéteszes állapotban patkányban.

(rövid magyar nyelvű összefoglaló)

Dr. Hegyi Péter

Ph.D. értekezés tézisei

Szeged

2001

BEVEZETÉS

A) Témaválasztás

A pankreász kettős feladattal rendelkező mirigy, amely endokrin és exokrin funkciókat egyaránt ellát. A két rész szoros anatómiai és funkcionális kapcsolatban áll egymással. Számos közlemény számol be arról, hogy a Langerhans szigetek épsége nélkülözhetetlen a pankreász exokrin részének normális működéséhez. Másrészről, kóros körülmények között akár az endokrin akár az exokrin funkció hosszú ideig fennálló károsodása rontja a másik működését.

A szakirodalomban több ezer közlemény foglalkozik az idült hasnyálmirigy gyulladás és a diabétesz kapcsolatával azonban az akut hasnyálmirigy gyulladás (akut pankreatitisz) és a diabétesz kapcsolatával mindössze néhány közlemény foglalkozik.

Miért fontos ennek a területnek a vizsgálata?

Az akut pankreatitisz súlyos, sokszor az egész szervezetet érintő gyulladásos megbetegedés. A gyulladásos folyamat lefolyása és az akut szakot követő regeneráció döntően befolyásolja a gyulladásos folyamat végkimenetelét, mely akár teljes (restitutio ad integrum) gyógyuláshoz, de 2-5 %-a halálhoz is vezethet. Éppen ezért minden olyan tudományos eredmény amely a gyógyulás kimenetelét pozitívan befolyásolja, hasznos lehet a későbbiekben a klinikum számára is. Ezért választottam kutatási területemnek a hasnyálmirigy akut gyulladását követő regeneráció vizsgálatát normál és diabéteszes állapotban.

B) Irodalmi visszatekintő

Mizinuma és *mtsai* írták le először (1984), hogy nagy dózisú L-argininnel (ARG) akut nekrotizáló pankreatitiszt lehet kiváltani. Az ARG hasnyálmirigy gyulladást kiváltó hatása dózisfüggő. 500mg/100 g testsúly feletti dózisú ARG i.p. adása esetén a gyulladás olyan súlyos, hogy minden állat elpusztul az első néhány órában az ARG adását követően. Ezzel szemben, 100 mg/100 g testsúly alatti dózisú ARG i.p. adása esetén gyulladásos jelek alig mutathatóak ki. Az ARG ezen hatása szelektív, csak a hasnyálmirigy exokrin mirigyét károsítja, az endokrin sejtekre nincs károsító hatása.

Rakieten és *mtsai* számoltak be arról, hogy streptozotocinnal (STZ) diabéteszt lehet kiváltani patkányban. Az STZ ezen - β-sejt nekrózist kiváltó - hatása dózisfüggő és irreverzibilis. Az STZ hatása szelektív, csak a Langerhans-szigetek β-sejtjeit károsítja, a hasnyálmirigy egyéb sejtjeire nincs károsító hatása.

Számos közlemény tartalmazza, hogy kis dózisú kolecisztokinin-oktapeptid (CCK-8) elősegíti a hasnyálmirigy regenerációját különböző kísérletes pankreatitisz modellekben. Másrészről, nagy dózisú CCK-8-cal akut ödémás hasnyálmirigy gyulladást lehet kiváltani, mely restitutio ad integrum gyógyul. Az ARG által indukált pankreatitisz modellben a kis dózisú CCK-8 hatásait még nem jellemezték.

CÉLKITŰZÉSEK

Kísérleteinkben célul tűztük ki:

- ARG által kiváltott akut pankreatitiszt követő regeneráció
  a) rövid távú (1-28 nap)
  b) hosszú távú (6 hó)
  vizsgálatát

- Kis dózisú CCK-8-cal kiváltott regeneráció vizsgálatát ARG által kiváltott akut pankreatitiszt követően
  a) diabéteszes állapotban
  b) egészséges állapotban

- ARG által kiváltott akut hasnyálmirigy gyulladást követő szekréciós változások megfigyelését
  a) diabéteszes állapotban
  b) egészséges állapotban

- Az inzulinnak a pankreász regenerációjára gyakorolt hatásának vizsgálatát

MÓDSZEREK

Kísérleteink során 200-250 g súlyú hím Wistar patkányokat használtunk.

Hasnyálmirigy gyulladás kiváltása

A *akut nekrotizáló pankreatitiszt* 200mg/100g testsúly dózisú ARG, 1 órán belüli kétszeri i.p. adásával, míg a *akut ödémás hasnyálmirigy gyulladást* 75 µg/kg testsúly dózisú CCK-8 1 órán belüli kétszeri adásával váltottuk ki.

Diabétesz kiváltása

Diabéteszt 15mg/100g testsúly dózisú STZ i.p. adásával váltottunk ki

Regeneráció elősegítése

A regenerációt 1 µg/kg testsúly dózisú CCK-8 napi kétszeri adásával segítettük elő

Inzulin visszaadása

Az inzulint naponta kétszer 2NE dózisban adtuk s.c. A beadott inzulin 30%-ban gyors-, míg 70%-ban intermedier hatású inzulint tartalmazott.

Kísérleti protokollok

1, ARG-nel kiváltott akut nekrotizáló pankreatitiszt követő spontán regeneráció vizsgálata 1, 3, 7, 14 és 28 nappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően:

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban (inzulin pótlás nélkül)
c) diabéteszes állapotban (inzulin pótlással)

2, ARG-nel kiváltott akut nekrotizáló pankreatitiszt követő kis dózisú CCK-8-cal elősegített regeneráció vizsgálata 1, 3, 7, 14 és 28 nappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően.

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban (inzulin pótlás nélkül)
c) diabéteszes állapotban (inzulin pótlással)

3, ARG-nel kiváltott akut nekrotizáló pankreatitiszt követő regeneráció vizsgálata 6 hónappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően:

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban

4, Nagy dózisú CCK-8-cal kiváltott akut ödémás pankreatitiszt követő spontán regeneráció vizsgálata 1, 3, 7, 14 nappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően:

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban

5, Nagy dózisú CCK-8-cal kiváltott akut ödémás pankreatitiszt követő kis dózisú CCK-8-cal elősegített regeneráció vizsgálata 1, 3, 7, 14 nappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően:

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban

6, ARG-nel kiváltott akut nekrotizáló pankreatitiszt követő szekréció vizsgálata 1, 3, 7, 14 nappal a hasnyálmirigy gyulladás kiváltását követően:

a) normál állapotban
b) diabéteszes állapotban

Vizsgálataink során a fentiekben leírt napokon megmértük:

a *szérum*: amiláz aktivitást és glükóz szintjét
a *plazma* glükagon tartalmát,
a *hasnyálmirigy* DNS, fehérje, amiláz, tripszin, lipáz tartalmát és súlyát (ebből számítottuk ki a pankreász súly/testsúly hányadost)

Szövettani metszeteken vizsgáltuk a gyulladásos és regenerációs jeleket, míg immunhisztokémiai módszerekkel a Langerhans szigetek α- és β sejtjeinek arányát.

EREDMÉNYEK - ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az ARG által kiváltott akut pankreatitisz korai laboratóriumi és szövettani jelei az 1-3. napon figyelhetőek meg. Ezt követően a nekrotizált acinusok helyén atrófia illetve regeneráció jelei egyaránt megfigyelhetőek. ARG által kiváltott hasnyálmirigy gyulladás esetén elsősorban a Langerhans-szigetektől távoli acinusok károsodnak, míg a periinzuláris acinusok épen maradnak. Ezzel szemben inzulin hiányos állapotban az acinus károsodás egyenletes eloszlása figyelhető meg. Kis dózisú CCK-8 a korai szakban (1-3 nap) súlyosbítja az Arg által kiváltott akut pankreatitiszt, míg az akut fázist követően segíti a regenerációt és csökkenti az atrófia mértékét. A CCK-8 ezen hatása inzulin hiányos állapotban elmarad.

Kis dózisú CCK-8 28 napos folyamatos adása tovább súlyosbítja (csökkenti a β-sejtek számát) a diabéteszes állapotot. A CCK-8 β-sejt károsító hatása hasnyálmirigy gyulladás együttes jelenlétekor még kifejezettebb.

Diabéteszben a hasnyálmirigy enzimtartalma megváltozik: az amiláz tartalom csökken, míg a tripszin tartalom emelkedik.

Az inzulin subcutan történő visszajuttatása esetén a CCK-8 regenerációs hatása ismét megfigyelhető.

A szekréciós vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az ARG által kiváltott pankreatitisz korai szakaszát hyperszekréció, ezt követően (az atrófia következtében) csökkent szekréció követi. A gyulladás során a hasnyálmirigy szekrétumban ötszörösére emelkedett az amiláz tartalom, míg a. fehérje tartalom csökkent. Diabéteszes patkányban a CCK-8 által kiváltott dózis-hatás görbe jobbra tolódik és a CCK-8-ra adott maximális válasz is csökken az egészséges állatokéhoz képest. Diabéteszes patkányban a hasnyálmirigy gyulladás alatt a hyperszekréció elhúzódik.

ARG által kiváltott pankreatitiszt követően 6 hónappal a hasnyálmirigy enzimtartalma visszaáll a normális szintre, miközben a pankreászban jelentős kötőszövet felszaporodás figyelhető meg. Diabétesz együttes jelenléte mellett azonban az amúgy is csökkent amiláz tartalom nem képes emelkedni.

A PhD THESIS ÚJ MEGÁLLAPITÁSAI

Kis dózisú CCK-8 az akut szakban (1-3 nap) súlyosbítja az ARG által kiváltott akut pankreatitiszt.

Kis dózisú CCK-8 az akut szakot követően segíti a regenerációt és csökkenti az atrófia mértékét. A CCK-8 ezen hatása inzulin hiányos állapotban elmarad.

Az inzulin subcutan történő pótlása esetén a kis dózisú CCK-8 regenerációs hatása ismét megfigyelhető.

Arg által kiváltott hasnyálmirigy gyulladás esetén elsősorban a Langerhans-szigetektől távolabbi acinusok károsodnak, míg a periinzuláris acinusok épen maradnak. Inzulin hiányos állapotban az acinus károsodás egyenletes eloszlása figyelhető meg.

Diabéteszes patkányban a CCK-8 által kiváltott szekréciós dózis-hatás görbe jobbra tolódik és a CCK-8-ra adott maximális válasz is csökken az egészséges állatokéhoz képest.

Diabéteszes patkányban a hasnyálmirigy gyulladás alatt a hyperszekréció elhúzódik.

Kis dózisú CCK-8 1 hónapos alkalmazása súlyosbítja a diabéteszes állapotot, a CCK-8 ezen β-sejt károsító hatása hasnyálmirigy gyulladás alatt még kifejezettebb.

ARG által kiváltott hasnyálmirigy gyulladást követően 6 hónappal a hasnyálmirigy enzimtartalma visszaáll a normális szintre, azonban a hasnyálmirigyben jelentős kötőszövet felszaporodás figyelhető meg. Diabétesz együttes jelenléte mellett azonban az amúgy is csökkent amiláz tartalom nem képes emelkedni.

KORÉBBI EREDMÉNYEK MEGERŐSITÉSE, PONTOSABB JELLEMZÉSE

Nagy dózisú ARG-nel akut nekrotizáló hasnyálmirigy gyulladást, nagy dózisú CCK-val akut ödémás hasnyálmirigy gyulladást, míg STZ-vel diabéteszt lehet patkányban kiváltani.

ARG által kiváltott akut hasnyálmirigy gyulladás akut szakaszában hyperszekréció, emelkedett amiláz szekréció, a szekrétumban pedig csökkent proteintartalom figyelhető meg.

Diabéteszben a hasnyálmirigy enzimtartalma megváltozik: az amiláz tartalom csökken, míg a tripszin tartalom emelkedik.

KÖSZÖNETNYILVÁNITÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni ***Dr. Lonovics János*** professzor úrnak, aki lehetőséget biztosított számomra a tudományos munkára.

Külön köszönettel tartozom, ***Dr. Takács Tamás*** tanár úrnak, aki megtanított a tudományos gondolkozásra, megtanított a metodikai ismeretekre és szakmai tanácsaival végig segítette munkámat.

Köszönetemet szeretném kifejezni munkatársaimnak ***Czakó László, Góg Csaba, Jármay Katalin, Nagy István, Németh József, Rakonczay Zoltán, Szilvássy Zoltán és Tiszlavicz László*** doktoroknak segítségükért. Külön köszönetemet szeretném kifejezni ***Fuksz Zoltanné, Árva Miklósné, Pördi Lászlóné és Magyarné Pálfi Edit*** asszisztensnőknek segítégükért.

Hálával tartozom szüleimnek ***Dr. Hegyi Andrásnak*** és ***Dr. Madarász Évának*** a szeretetükért, nevelésükért és támogatásukért; feleségemnek ***Szilviának*** és lányaimnak ***Juditnak, Eszternek és Sárának*** a szeretetükért és türelmükért.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

1. Takács T, **Hegyi P**, Jármai K, Czakó L, Góg Cs., Rakonczay Z., Németh J. and Lonovics J. CCK fails to promote pancreatic regeneration in diabetic rats following the induction of experimental pancreatitis. *Pharm Res* 2001 (in press).
IF: 0.805

2. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, **Hegyi P**, Matkovics B, Lonovics J. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27:209-16.
IF: 0.924

3. **Hegyi P**, Takács T, Tiszlavicz L, Czakó L, Lonovics J. Recovery of exocrine pancreas six months following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin-diabetic rats. *J Physiol Paris* 2000; 94:51-5.
IF: 1.339

4. Czakó L, Takács T, Varga IS, Hai DQ, Tiszlavicz L, **Hegyi P**, Mándi Y, Matkovics B, Lonovics J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris* 2000; 94:43-50.
IF: 1.339

5. **Hegyi P**, Czakó L, Takács T, Szilvássy Z, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison of diabetic and nondiabetic rats. *Pancreas* 1999; 19:167-74.
IF: 1.648

6. **Hegyi P**, Takács T, Jármay K, Nagy I, Czakó L, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Int J Pancreatol* 1997; 22:193-200.
IF: 0.924

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELEN ÖSSZES PUBLIKÁCIÓ

(IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK ÉS CIKKEK)

7. **Hegyi P**, Czakó L, Takács T, Jármay K, Pozsár J, Marosi E, Pap Á, Matkovics B and Lonovics J. Time-course changes in pancreatic laboratory and morphologic parameters in two different acute panreatitis models in rats. *Z Gastroenterol* 1994; 5: 288.
IF: 0.887

8. Takács T, Czakó L, Jármay K, **Hegyi P**, Pozsár J, Marosi E, Pap Á, Lonovics J. Time-course changes in pancreatic laboratory and morphologic parameters in two different acute pancreatitis models in rats. *Acta Med Hung* 1994; 50:117-30.

9. Czakó L, Takács T, **Hegyi P**, Farkas Gy Jr, Jármay K, Mándi Y, Lonovics J. Time course changes in serum cytokine level in L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol* 1995; 5: 283.
IF: 0.887

10. Farkas Gy Jr, Takács T, **Hegyi P**, Czakó L, Mándi Y, Lonovics J. Serum cytokine level changes in two experimental acute pancreattis models in rats. *Z Gastroenterol* 1995; 5: 286.
IF: 0.887

11. Varga J, **Hegyi P**, Takács T, Czakó L, Baláspiri L, Lonovics J. The effects of galanin on pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats. *Z Gastroenterol* 1995; 5: 313.
IF: 0.887

12. **Hegyi P**, Takács T, Nagy I, Jármay K, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-8-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Z Gastroenterol* 1995; 5: 290.
IF: 0.887

13. Takács T, Czakó L, Farkas Gy Jr, **Hegyi P**, Jármay K, Mándi Y, Lonovics J. Serum cytokine level changes in L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: A394.
IF: 12.246

14. Takács T, **Hegyi P**, Varga J, Czakó L, Lonovics J. Galanin (1-16) inhibits pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats. *Gut* 1995; 37: A223.
IF: 5.386

15. Takács T, **Hegyi P**, Nagy I, Jármay K, Lonovics J. Cholecystokinin-octapeptide-promoted regenerative processes following arginine-induced pancreatitis in rats. *Digestion* 1995; 56: 323.
IF: 1.780

16. Takács T, **Hegyi P,** Németh J, Nagy I, Lonovics J. Diabetic state is detrimental to cholecystokinin-octapeptide-promoted pancreatic regeneration following L-arginine-induced pancreatitis in rats. *Digestion* 1996; 57: 269.
IF: 1.780

17. **Hegyi P**, Takács T, Németh J, Nagy I, Lonovics J. Regenerative processes following L-Arginine-induced pancreatitis with or without cholecystokinin-octapeptide in streptozotocin-diabetic rats. *Z Gastroenterol* 1996; 5: 312.
IF: 0.887

18. Takács T, **Hegyi P**, Németh J, Nagy I, Lonovics J. Lack of the regenerative effect of cholecystokinin-octapeptide following L-arginine-induced pancreatitis in streptozotocin-diabetic rats. *Gastroenterology* 1996; 110:A434.
IF: 12.246

19. **Hegyi P**, Takács T, Nagy I, Gög Cs, Németh J, Lonovics J. A Cholecystokinin-oktapeptid regenerácios hatásának vizsgálata L-Argininnel indukált akut pancreatitisben, diabeteses patkányban. *Diabetologica Hungarica* 1997; 5:17.

20. Pálfi E, Czakó L, Takács T, **Hegyi P**, Babarczy E, Lonovics J, Dux L. Clinical evaluation of tumor markers (Ca 19-9, CA 72-4, and CEA) for the diagnosis of pancreatic cancer and other gastrointestinal tumors. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 395.
IF: 0.887

21. **Hegyi P**, Czakó L, Takács T, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison between diabetic and nondiabetic rats. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 379.
IF: 0.887

22. **Hegyi P**, Czakó L, Takács T, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison between diabetic and nondiabetic rats. *Digestion* 1997; 58: 50.
IF: 1.780

23. Czakó L, Takács T, Varga IS, **Hegyi P**, Tiszlavicz L, Do Quy Hai, Matkovics B, Lonovics J. Effects of free radical inhibition in L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Digestion* 1997; 58: 27.
IF: 1.780

24. Takács T, Czakó L, Varga IS, **Hegyi P**, Hai DQ, Matkovics B, Lonovics J. The role of oxygen free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 112:4: A485.
IF: 12.246

25. **Hegyi P**, Takács T, Czakó L, Nagy I, Jármay K, Lonovics J. Paradoxical effect of exogenous cholecystokinin-octapeptide in arginine-induced experimental pancreatitis in rat. *Gastroenterology* 1997; 112:4: A448.
IF: 12.246

26. **Hegyi P**, Czakó L, Takács T, Lonovics J. Cholecystokinin-induced pancreatic secretion following L-arginine-induced pancreatitis in diabetic rats. *Pancreas* 1997; 15: 437.
IF: 1.648

27. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, **Hegyi P**, Matkovics B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998 43:1770-7.
IF: 1.498

28. **Hegyi P**, Takács T, Jármay K, Gög Cs, Czakó L and Lonovics J. Effects of low doses of cholecystokinin-octapeptide on the pancreatic exocrine function following L-arginine-induced pancreatitis in steptozotocin-diabetic rats. *Gastroenterology* 1998; 114: A468.
IF: 12.246

29. Takács T, **Hegyi P**, Czakó L, Lonovics J. Pancreatic secretory pattern changes in L-arginine-induced pancreatitis: comparison between diabetic and nondiabetic rats. *Gastroenterology* 1998; 114: A502.
IF: 12.246

30. Czakó L, Németh J, **Hegyi P**, Lonovics J. The effect of intrajejunal fluid meal bolus on human pancreatic enzyme secretion. *Gastroenterology* 1998; 114: A452.
IF: 12.246

31. **Hegyi P**, Takács T, Jármay K, Gög Cs, Czakó L, Lonovics J. Paradoxical effects of cholecystokinin-octapeptide on the pancreatic endocrine function following L-arginine-induced pancreatitis in streptozotocin diabetic rats. *Digestion* 1998; 59: 227.
IF: 1.780

32. Takács T, **Hegyi P**, L. Tiszlavicz, Czakó L, Lonovics J. Long term recovery of pancreatic exocrine function following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin diabetic rats. *Digestion* 1998; 59: 227.
IF: 1.780

33. **Hegyi P**, Takács T, Czakó L, Lonovics J. Pancreas szekréció vizsgálata L-argininnel indukált akut pancreatitisben, diabeteses patkányban. *Diabetologica Hungarica* 1998; 6:1:24.

34. **Hegyi P**, Takács T, Tiszlavicz L, Gög Cs, Czakó L és Lonovics J. A pancreas regeneráció hosszútávú vizsgálata L-argininnel kiváltott experimentalis pancreatitist követöen, diabeteses patkányban. *Diabetologica Hungarica*, 1999; 7:1:15

35. **Hegyi P**, Takács T, Czakó L and Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide promoted regeneration of the pancreas: comparison between oedematous and necrotizing pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 421.
IF: 0.887

36. Czakó L, Takács T, **Hegyi P**, Lonovics J. Diagnostic value of faecal elastase test in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 410.
IF: 0.887

37. Farkas N, **Hegyi P**, Takács T, Czakó L, Lonovics J. Effects of low doses of CCK-8 following acute experimental pancreatitis induced by supramaximal doses of CCK-8 in diabetic rats. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 415.
IF: 0.887

38. Gög Cs, **Hegyi P**, Takács T, Tiszlavicz L, Czakó L, Lonovics J. Recovery of the exocrine pancreas after 6 months following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin diabetic rats. *Z. Gastroenterol* 1999; 37: 418.
IF: 0.887

39. Takács T, **Hegyi P**, Lonovics J. Clinical evaluation of a pancreatin preparation with high enzyme content in patients with severe pancreatic maldigestion. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 450.
IF: 0.887

40. **Hegyi P**, Takács T, Czakó L and Lonovics J. Lack of the hypertrophic effect of low doses of CCK-8 following acute experimental pancreatitis induced by supramaximal doses of CCK-8 in diabetic rats. *Digestion* 1999; 60: 379.
IF: 1.780

41. Czakó L, Takács T, Varga IS, Do, Quy Hai, Tiszlavicz L, **Hegyi P,** Matkovics B, Lonovics J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *Digestion* 1999; 60: 371.
IF: 1.780

42. Takács T, **Hegyi P**, Czakó L, Lonovics J. Effects of galanin(1-16) on pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats. *Res Exp Med (Berl)* 2000; 199:275-83.
IF: 0.557

43. Kovács P, Szilvássy Z, **Hegyi P**, Németh J, Ferdinandy P, Tosaki A. Effect of transdermal nitroglycerin on glucose-stimulated insulin release in healthy male volunteers. ***Eur J Clin Invest***. 2000; 30:41-4.
IF: 2.071

44. **Hegyi P,** Takács T, Farkas N, Czakó L, Gög Cs, Rakonczay Z, Lonovics J. Trophic effect of CCK-8 following acute necrotizing experimental pancreatitis with or without insulin administration in diabetic rats. *Digestion* 2000; 61: 274.
IF: 1.780

45. Takács T, **Hegyi P**, Czakó L, Gög Cs, Farkas A, Rakonczay Z, Gyöngyösi M, Jambrik Z, Lonovics J. Time-course changes of serum Il-6 and TNF-alfa level elevation in NaTc-induced acute experimental pancreatitis with or without somatostatin in rabbits. *Digestion* 2000; 61: 275.
IF: 1.780

46. Czakó L, Endes J, Takács T, **Hegyi P**, Lonovics J. Secretin-enhanced MR cholangiopancreatography (S-MRCP) in the evaluation of pancreatic exocrine function. *Digestion* 2000; 61: 295.
IF: 1.780