

KÖLCSÖNHATÁSOK AZ EXOKRIN ÉS ENDOKRIN PANCREAS KÖZÖTT

Ph. D. értekezés tézisei

Dr. Zsóri Gábor



Szeged

2019

**KÖLCSÖNHATÁSOK AZ EXOKRIN ÉS ENDOKRIN PANCREAS
KÖZÖTT**

Ph. D. értekezés tézisei

Dr. Zsóri Gábor

Témavezető: Prof. Dr. Czákó László

**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar**

I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

2019

BEVEZETÉS

Az exokrin és endokrin pancreas szorosan kapcsolódik össze mind anatómiai, mind élettani szempontból egyaránt. Az exokrin szövetek kóros működése az endokrin funkció károsodását okozhatja, de mindez fordítva is igaz. A pancreas exokrin elégtelenségét (PEE) az exokrin pancreas enzimek hiánya határozza meg, mivel hiányállapotukban képtelenség fenntartani az emésztés szabályos folyamatát.

A krónikus pancreatitis (KP) a PEE leggyakoribb oka. Gasztrointesztinális és hasnyálmirigy műtéti reszekciók, cisztás fibrózis, a pancreas fővezetékének elzáródása (pl. pancreas és ampullaris daganatok), csökkent hasnyálmirigy stimuláció (pl. coeliakia) vagy a hasnyálmirigy enzimek savközvetített inaktiválása (pl. Zollinger-Ellison szindróma) mind vezethetnek a PEE-éhez. Kimutatták, hogy a PEE a diabetes mellitusban (DM) szenvedő betegek jelentős százalékában (10–74%) jelen van. A PEE direkt vagy indirekt hasnyálmirigy funkciók tesztekkel vizsgálva az 1-es típusú diabetes mellitusban körülbelül 50%-ban, még a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) esetében körülbelül 30–50%-ban fordul elő. Steatorrhoeát észleltek a DM-ban szenvedő betegek kb. 60%-ánál, továbbá a széklet elasztáz (PE-1) szint $<100 \mu\text{g/g}$ esetében, jelezve ezzel az exokrin funkció súlyos károsodását.

A pancreas specifikus elasztáz-1 szintje alacsonyabb volt, vagy nem különbözött azon betegek esetében, akiknél a glikált haemoglobin (HbA1c) $>8\%$ volt, szemben azoknál, akiknél a HbA1c $\leq 8\%$ volt. Azonban a DM megfelelő kezelése során, valamint a mikrovaszkuláris szövődmények megelőzése érdekében a HbA1c $<7\%$ értéket szükséges fenntartani.

Korábbi tanulmányok felvetették annak a lehetőségét, hogy a pancreas enzimpótló terápia (PEPT) a DM-ban és a PEE-ben szenvedő betegeknél javíthatja a glükóz anyagcseréjét, a PEE-gel kapcsolatos tüneteket, az inkretin, valamint a táplálkozással kapcsolatos paraméterekre adott választ is. Azonban a közelmúltban megkérdőjelezték az exokrin diszfunkció jelentőségét DM-ban, illetve a PEPT glükóz metabolizmusra kifejtett pozitív hatását sem figyelték meg azon betegeknél, akiknél DM miatt történt inzulinkezelés; habár megfigyelték az enyhe és közepes fokú hipoglikémiás epizódok gyakoriságának csökkenését.

Közismert tény, hogy az inzulin rezisztencia, a cukorbetegség, és az elhízás számos szervben okoz zsírfelhalmozódást, ideértve a májat (nem alkoholos eredetű májzsírosodás [NAFLD]), a pancreast (nem alkoholos eredetű hasnyálmirigy-elzsírosodás [NAFPD]) és a pericardiumot (pericardialis zsírszövet [PAT]). A NAFLD gyakorisága világszerte az alkalmazott kiértékelési módszerek típusától függően 6,3% és 33% között mozog egy 20%-os mediánnal. Nagyon magas a NAFLD prevalenciája 2TDM-ban (64–69%) és diszlipidémiában

(20–81%) egyaránt. Az elhízás, a 2TDM és a diszlipidémia a NAFLD kialakulásának kockázati tényezői közé tartoznak. A prediabetes mellitus (pre-DM) előfordulási aránya a NAFLD-ban 93,3%, tehát a pre-DM fontosabb prediktora a NAFLD-nek, mint a metabolikus szindróma maga. Kezelés nélkül a NAFLD steatohepatitisen át egészen cirrhosis hepatisig, valamint hepatocellularis carcinomává progrediálhat.

A NAFPD egy kevésbé tanulmányozott és feltérképezett jelenség. A magasabb zsírtartalmú pancreas egy gyakori ultrahanglelet, mivel a zsír felhalmozódása miatt a parenchyma fokozott echogenitással rendelkezik. Korábbi tanulmányok szerint az elzsírosodott pancreas 16–35%-ban fordul elő a népesség körében. Úgy tűnik, hogy az életkor, az elhízás, a hyperglikémia és a diszlipidémia tartoznak a NAFPD kockázati tényezői közé. Növeli a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát azáltal, hogy a pancreasban gyulladást, valamint károsodott béta-sejt működést okoz, mely végül hyperglikémiához vezet. Ez a korreláció magyarázhatja a 2TDM jelenlétét a NAFPD-ben szenvedő betegek 6,9–12,6%-ában.

Kimutatták, hogy az obesitas a NAFPD révén a pancreas ductalis adenocarcinomájához vezethet. További vizsgálati eredmények arra engednek következtetni, hogy a NAFPD szerepet játszik a 2TDM, a hasnyálmirigy exokrin diszfunkciójának, a pancreas műtéteit követő esetleges fistulák, az akut pancreatitis, valamint a pancreas malignus daganatainak kialakulásában.

A NAFLD és a NAFPD kapcsolatban állnak egymással, mivel a pancreasban történő zsírlerakódás összefügg a nem alkoholos eredetű steatohepatitissel (NASH), és szignifikáns prediktora a NAFLD meglétének. A májban a transzaminázok emelkedése utalhat a NAFLD vagy a NASH jelenlétére. Az NAFLD diagnosztizálásához az ultrahang (UH) és a tranziens elasztographia jelenleg a legmegfelelőbb képalkotó módszer, de még mindig a májbiopszia a „gold standard” eljárás a máj szövettani verifikációjára. A májjal ellentétben nincs biokémiai markere a NAFPD diagnosztizálásának. Továbbá, mivel a hasnyálmirigy retroperitoneális szerv, a hasnyálmirigy biopsziája így nehézkes, és a májbiopsziával összehasonlítva több mintavételi hibával és szövődménnyel járhat. A pancreas UH általi megjelenítése nehézkesebb, valamint szenzitivitását és specificitását a NAFPD kimutatásában az elhízás és a meteorizmus is rontja.

Prediabeteses és 2TDM-os betegekben a PAT mennyisége szignifikánsan nagyobb, mint a normoglikémiás betegekben. Számos korábbi review-ban összegezték, hogy az epicardialis zsírszövet mellett a PAT egy másik kockázati tényező a 2TDM-os betegek kardiovaszkuláris betegségeinek kialakulásában.

CÉLKITŰZÉSEK

- I. a rossz glikémiás kontrollú 2TDM ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$), valamint a PEE és a pancreas morfológiai elváltozásai közötti lehetséges kapcsolat felmérése;
- II. a NAFLD, a NAFPD és a PAT méretének incidenciája, valamint a metformin terápia NAFLD-ra, NAFPD-ra és PAT-ra kifejtett hatásának kiértékelése új keletű 2TDM-ban (NODM);
- III. a DM-ban kialakuló PEE jelenlegi koncepcióinak összefoglalása egy szisztémás review keretén belül.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A tézis kettő klinikai tanulmányra és egy szisztémás review-ra épül.

I. **A rossz glikémiás kontroll melletti exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség prevalenciája 2-es típusú diabetes mellitusban**

A Szegedi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikája által 2012. április 1. és 2013. június 30. között gondozott 2TDM-ban szenvedő betegek kerültek beválogatásra ebbe a prospektív vizsgálatba. Éhgyomri vércukorszint és szérumban HbA1c szint mérése történt a beválogatáskor. A betegeket két csoportra osztottuk a HbA1c szérumszintjétől függően: „A” csoport: rossz glikémiás kontrollú betegek ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) és „B” csoport: jó glikémiás kontrollú betegek ($\text{HbA1c} < 7\%$). A pancreas exokrin működését a széklet PE-1 szintjének mérésével értékeltük, illetve elvégeztük a hasnyálmirigy morfológiai vizsgálatát is.

A DM diagnosztizálása az Amerikai Diabetes Társaság (ADT) kritériumainak megfelelően történt. A KP diagnosztizálása csak akkor valósult meg, ha mind a morfológiai, mind a funkcionális diagnosztikai kritériumok teljesültek. A 3c típusú DM-os eseteket, azaz az exokrin pancreas kórképei miatt másodlagosan kialakult diabetest kizártuk. A betegeknél nem történt a pancreas érintő műtét. A széklet PE-1 szintjét monoklonális antitestek alkalmazásával határoztuk meg (ScheBo Biotech AG, Giessen, Németország). Hasi UH és számítógépes tomographia (CT) vizsgálatot végeztük a KP jellegzetes morfológiai tulajdonságainak kimutatására.

II. A NAFLD, a NAFPD és a PAT méretének incidenciája, valamint a metformin terápia NAFLD-ra, NAFPD-ra és PAT-ra kifejtett hatásának kiértékelése új keletű diabetes mellitusban

A 2TDM diagnosztizálása az ADT kritériumokkal összhangban történt. Olyan NODM-os betegek kerültek bevonásra, akiknél a DM a beválogatás napját megelőző 1 hónapban lett diagnosztizálva. A betegek csak alacsony szénhidrát tartalmú diétát tartottak, és nem kaptak semmilyen antidiabetikumot a bevonás előtt. A kizárási kritériumok közé tartozott bármilyen hasnyálmirigy-, máj- vagy szív- és érrendszeri megbetegedés, örökletes zsírsanyagcsere-rendellenesség, terhesség, malignus betegség, korábbi antidiabetikum használat, valamint alkoholfogyasztás. A NODM-os betegek nem kaptak egyéb gyógyszert a napi kétszer 1000 mg metforminon kívül. Ezzel párhuzamosan zsír- és koleszterinszegény diétát tartottak az emelkedett lipid szinttel rendelkező betegek.

Az utánkövetési időszak 4 hónapos volt. CT és laboratóriumi vizsgálatok (szérum triglicerid, koleszterin, inzulin, éhgyomri vércukor és HbA1c) történtek a metformin kezelés megkezdése előtt és 4 hónappal azt követően. A homeosztatikus modell becsült inzulinrezisztenciáját (HOMA-IR) szintén kiszámítottuk. A PAT méretét, valamint a pancreasban és a májban található zsírmennyiséget a röntgensugárzás elnyelődés mértékével határoztuk meg CT vizsgálatok során (Hounsfield egység [HU]). A májban, a hasnyálmirigyben és a lépben egy meghatározott 1,0 cm²-es kerek területet tekintettünk alapegységnek, ahol az elnyelődést mértük. A PAT esetében a méréseket egy külön szeleten végeztük a vena cava inferior és a jobb pitvar metszéspontjában. A májban a VII. szegmensben, a lépben a diaphragma felőli felszín mentén, a pancreasban pedig a corpusban. Az átlagdenzitást kiszámítottuk, az értékek meghatározásához pedig a General Electric Centricity PACS szoftvert használtuk. A máj-lép és a hasnyálmirigy-lép elnyelődési aránya szolgált alapjául a NAFLD és a NAFPD meghatározásának, vagyis NAFLD-t, illetve NAFPD-t diagnosztizáltunk abban az esetben, amikor a máj-lép és a hasnyálmirigy-lép elnyelődési aránya <1 volt.

III. A diabetes mellitusban előforduló pancreas exokrin elégtelenség aktuális koncepciói. Szisztémás review

A szisztémás review a 2015. évi szisztémás review és meta-analízis protokoll (PRISMA-P) alapján került összeállításra. Szisztematikus keresést végeztünk összesen 3, a

Pubmed, az Embase és a Coghaine adatbázisában. A keresés a következő MESH kifejezéseket tartalmazta: „diabetes mellitus” és „hasnyálmirigy-funkció” vagy „hasnyálmirigy exokrin elégtelenség” vagy „széklet elasztáz” vagy „szekretin” vagy „kolecisztokinin” vagy „steatorrhea” vagy „hasnyálmirigy enzimpótló kezelés”. A keresés 2018. január 31-ével bezárólag a humán adatokra, valamint a teljes szövegű angol cikkekre korlátozódott.

A kutatásokat két vizsgáló (Zsóri Gábor és Czakó László) választotta ki külön-külön. Olyan klinikai kutatások kerültek beválasztásra, melyek a pancreas exokrin működését vizsgálták az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek esetében. A 3c típusú DM-ről szóló publikációk, ismételt kiadványok, a csak absztrakt formában elérhető kiadványok és a review-k kizárásra kerültek. Ezen túlmenően a nem megfelelő vizsgálati tervvel rendelkező, továbbá a betegek bevonásával kapcsolatos nem megfelelő kritériumokat tartalmazó cikkek szintén kizárásra kerültek a szisztémás review-ból. A fennmaradó tanulmányok részletesen lettek kiértékelve. A beválogatott cikkek referencialistája is ellenőrizve lett további cikkek bevonása végett. Amennyiben a vizsgálók között ellentétes vélemények születtek, további másik három kutatóból álló bizottság lett felkérve a döntés meghozatalára.

EREDMÉNYEK

I. A rossz glikémiás kontroll mellett exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség prevalenciája 2-es típusú diabetes mellitusban

Összesen 101 2TDM-os beteg került bevonásra a vizsgálatba: 59 (25 férfi, 34 nő, átlagéletkor: $63,6 \pm 10,4$ év, tartomány: 42–89 év) az “A” csoportba és 42 (22 férfi, 20 nő, átlagos életkor: $57,1 \pm 11,2$ év, tartomány: 30–83 év) a “B” csoportba. 2 beteg rheumatoid arthritisben szenvedett, az egyik az “A” csoportban, a másik a “B” csoportban. Az “A” csoportban 12 beteg orális antidiabetikum, még a többi 47 beteg inzulin kezelésben részesült. A “B” csoportban ugyanez 23, illetve 15 volt, a többi 4 beteg csak diétázott. A HbA_{1c} értéke 7,0–11,6% között mozgott az “A” csoportban és 5–6,9% között a “B” csoportban. A betegek testtömeg-indexe (BMI) a két csoportban összehasonlításra került ($p=0,278$). Az átlagéletkor azonban szignifikánsan magasabb volt ($p<0,008$), és a DM időtartama is szignifikánsan hosszabb volt ($p<0,006$) az “A” csoportban a “B” csoporthoz képest.

Az “A” csoportban a széklet PE-1 koncentrációja 45 betegnél (76,3%) normál értéket, 11-nél (18,6%) enyhe és 3-nál (5,1%) súlyos PEE-t mutatott. A “B” csoportban a PE-1 értéke

39 betegnél (92,9%) a normál tartományban mozgott, még 3 esetben (7,1%) enyhe PEE mutatkozott, de egyikükénél sem volt súlyos elégtelenség. A kóros PE-1 koncentráció gyakorisága szignifikánsan különbözött az "A" és a "B" csoportban (23,7% vs. 7,1%; $p=0,033$). A PE-1 szint szignifikánsan alacsonyabb volt az "A" csoportban, mint a "B" csoportban ($385,9\pm 171,1$ vs. $454,6\pm 147,3$ $\mu\text{g/g}$, $p<0,04$, esélyhányados [OR]=4,0). A PE-1 szint nem állt összefüggésben a HbA1c-vel ($r=-0,132$, $p=0,187$), a DM időtartamával ($r=-0,046$, $p=0,65$), az életkorral ($r=0,010$, $p=0,921$) és a BMI-vel ($r=0,203$, $p=0,059$) sem.

II. A NAFLD, a NAFPD és a PAT méretének incidenciája, valamint a metformin terápia NAFLD-ra, NAFPD-ra és PAT-ra kifejtett hatásának kiértékelése új keletű diabetes mellitusban

17 NODM-ban szenvedő beteg (férfi: 8; nő: 9; átlagéletkor: $55,3\pm 10,8$ év; BMI: $31,8\pm 5,1$ kg/m^2) került bevonásra ebbe a prospektív vizsgálatba. A kontroll csoport 10 hasonló életkorral, nemmel, BMI-vel és szérumban lévő lipiddal rendelkező egészséges alanyból állt (férfi: 6; nő: 4; átlagéletkor: $53,9\pm 13,8$ év; BMI: $30,0\pm 4,7$ kg/m^2), akik kórelőzményében nem szerepelt DM, hasnyálmirigy, máj vagy egyéb kardiovaszkuláris megbetegedés, illetve alkoholabúzus.

Az éhgyomri vércukorszint, a HbA1c, a szérumban lévő inzulin és koleszterin szint, valamint a HOMA-IR szignifikánsan csökkent a metformin kezelés után a kiindulási értékhez képest. A szérumban lévő triglicerid és a BMI azonban nem változott.

A NAFLD a diagnosztikai kritériumok alapján a NODM-ban szenvedő betegek 64,7%-ánál (17-ből 11-nél) és a kontroll alanyok 10%-ánál került diagnosztizálásra. A máj zsírtartalma szignifikánsan magasabb volt a NAFLD-ben szenvedő NODM-os betegekben, mint azoknál, akiknél mindez nem volt jelen ($25,2\pm 12,7$ vs. $55,6\pm 9,3$ HU). Továbbá a szérumban lévő koleszterinszint is szignifikánsan magasabb volt azoknál, akiknél NAFLD nem lett diagnosztizálva, szemben azokkal, akiknél igen ($p=0,002$). A BMI, a szérumban lévő triglicerid, az éhgyomri vércukorszint, a HbA1c és a májenzimek nem különböztek szignifikánsan a NAFLD-vel és anélkül élő betegek között.

A NODM-os betegekben a máj röntgensugárzás elnyelődése szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest ($32,3\pm 17,7$ vs. $53,1\pm 8,3$ HU [$p=0,001$]), és a metforminnal történt kezelés után szignifikánsan növekedett a kiindulási értékhez képest ($32,3\pm 17,7$ vs. $47,3\pm 12,1$ HU ($p=0,026$)). A diagnosztikai kritériumok szerint a 4 hónapos

metformin kezelést követően csak hat betegnél (35,3%) lett továbbra is NAFLD diagnosztizálva.

A diagnosztikai kritériumok alapján a NODM-ban szenvedő betegek 82,3%-ánál (17-ből 14-nél) és a kontroll alanyok 20%-ánál lett felfedezve NAFPD. A pancreas zsírtartalma szignifikánsan magasabb volt a NAFPD-ben szenvedő NODM-os betegekben, mint azoknál, akiknél NAFPD nem állt fent ($30,2 \pm 6,9$ vs. $45,4 \pm 3,9$ HU [$p < 0,001$]). A pancreas röntgensugárzás elnyelődése szignifikánsan alacsonyabb volt a NODM-ban szenvedő betegekben a kontrollcsoportéhoz képest ($34,0 \pm 7,9$ vs. $39,4 \pm 7,8$ HU [$p = 0,04$]), és a négy hónapos metformin kezelés után sem változott szignifikánsan ($34,0 \pm 7,9$ vs. $37,7 \pm 10,2$ HU [$p = 0,178$]).

A PAT mérete szignifikánsan nagyobb volt a NODM-ban szenvedő betegek esetében a kontrollcsoportéhoz képest ($2143,1 \pm 1036$ vs. $1223,9 \pm 312,9$ mm² [$p = 0,008$]), ugyanakkor szignifikánsan nem változott a metformin kezelést követően ($2143,1 \pm 1036$ vs. $2048,2 \pm 997$ mm²) [$p = 0,798$]).

III. A diabetes mellitusban előforduló pancreas exokrin elégtelenség aktuális koncepciói. Szisztémás review

Az adatbázisokban végzett keresések összesen 1055 cikket eredményeztek (EMBASE: 67; PubMed: 701; Cochrane: 287).

Az exokrin pancreas elégtelenség prevalenciája diabetes mellitusban

Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány született a PEE kezeléséről DM-ban szenvedő betegek esetében. A korai vizsgálatokban a hasnyálmirigy exokrin funkcióját a direkt hasnyálmirigy-funkciós tesztek „gold standard” módszerével (pancreozymin-secretin teszt) vizsgálták. A PEE az esetek 52,4%-ában (18–100%) jelen volt. Ezek a vizsgálatok azonban csak kisszámú betegre korlátozódtak, mivel az indirekt hasnyálmirigy-funkciós tesztek invazívak, időigényesek és nem utolsó sorban költségesek is. Ezért egy kevésbé invazív, költséghatékony tesztre volt szükség a pancreas exokrin funkciójának megítéléséhez DM-ban. Manapság már a széklelet elasztáz-1 (FE-1) mérése szűrővizsgálattá vált a PEE esetében. A PEE prevalenciáját a FE-1 méréssel határozták meg, átlagosan 40% (26–74%) volt az 1-es típusú DM-ban és 27% (10–56%) a 2TDM-ban.

Az exokrin hasnyálmirigy morfológiai változásainak prevalenciája diabetes mellitusban

Számos tanulmány vizsgálta az exokrin hasnyálmirigy morfológiai változásait DM-ban. Az 1. típusú DM-ban szenvedő betegek közel 50%-ánál a szövettani vizsgálatok alapján atrophia és fibrosis mellett zsír infiltráció volt jelen az acináris sejtek pusztulásával párhuzamosan. A hasnyálmirigy csökkent méretét DM-ban szenvedő betegeknél hasi UH, CT vagy MRI segítségével határozták meg. A ductalis elváltozásokat endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) segítségével észlelték a cukorbeteg 76%-ánál. Érdekes, hogy ezen ductalis elváltozások nem korrelálnak a DM típusával, időtartamával vagy az életkorral sem.

A PEE kórétana diabetes mellitusban

A pancreas atrophia gyakori elváltozás DM-ban és központi szerepet játszik a PEE kialakulásában. (1) Az inzulin trofikus hatással bír a pancreas acináris struktúrájára az inzulin-acináris tengelyen keresztül, így helyi csökkenése a pancreas atrophiajához vezethet. (2) Az akut hyperglycaemia egy inzulintól független mechanizmus révén gátolja a bazális és a kolecisztokinin-stimulált hasnyálmirigy-enzimek szekrécióját. (3) A hasnyálmirigy csillagsejtek (PSC-k) kulcsszerepet játszanak a hasnyálmirigy fibrózisában. Kimutatták, hogy a hyperglycaemia elősegíti a PSC-k szaporodását és aktiválódását, valamint serkenti a PSC-k kollagéntermelését a seCp38 protein kináz mitogén-aktivált protein-kináz útvonalon keresztül hasnyálmirigy fibrózist eredményezve. (4) A Langerhans-szigetek által termelt hormonok (mint például a glukagon és a szomatosztatin) szabályozhatják az exokrin szöveteket, így ezeknek a hormonoknak a hiánya az enzimszintézis rendellenességét és az ebből következő exokrin elégtelenséget okozhatják. (5) A diabeteses microangiopathia a lokális mikroangiopathia révén elégtelen perfúzióhoz, amely az exokrin hasnyálmirigy ischaemiájához, majd fibrózishoz, atrophiahoz és PEE-hez vezethet. (6) Az autonóm neuropathia csökkent enteropathiás reflexeket és PEE-t eredményezhet. Ezenkívül (7) vírusfertőzések, (8) autoimmun betegségek vagy (9) genetikai mutációk növelhetik az exokrin és endokrin szövetek egyidejű károsodását.

Manapság a szignálfehérjék szerepe a hasnyálmirigy-gyulladásban és a cukorbetegség által kiváltott hasnyálmirigy-elégtelenségben egyre nagyobb figyelmet kap. Egy korábbi vizsgálatban a teljes PKB, p70S6K, 4 E-BP1, ERK1/2 és NF-kappaB szintje a diabeteses

hasnyálmirigyben a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent, azonban a p70S6K1, 4 E-BP1, ERK1/2 foszforilációja és a fehérje ubikvitineződése szignifikánsan növekedett a kontroll csoporthoz képest. Feltételezhető, hogy ezek a tényezők felelősek a csökkent enzimszintéziséért és a hasnyálmirigy atrophijáért.

A PEE tünetei diabetes mellitusban

A PEE fő klinikai tünetei a zsírok maldigestioja és malabsorptioja miatt alakulnak ki, ideértve a steatorrheát, hasi fájdalmat, meteorizmust és fogyást. Noha a PEE gyakorinak tűnik DM-ban, a PEE tüneteinek DM-ban való előfordulására vonatkozó elérhető adatok korlátozottak. A gastrointestinalis (GI) tünetek gyakoriak (27–87%) az 1-es és a 2-es típusú DM-ban szenvedő betegekben. Egy nemrégiben elvégzett vizsgálatban a cukorbetegnek 24%-ánál állt fenn egy vagy több GI tünet, amely összhangban volt a PEE diagnózisával (Bristol 5–7 típusú széklet, steatorrhea vagy súlycsökkenés). Ezen betegek 42%-ánál alacsony volt a FE-1 szint. Megállapítható tehát, hogy a FE-1 szint mérése előnyös lehet a GI panaszokkal küzdő betegek esetében, hiszen a PEE jelenlétére utalhat.

A PEE diagnosztizálása

A megfelelő étrend, antidiabetikus kezelés és beteg compliance ellenére is gondolni kell PEE-re meglévő klinikai tünetek és rossz glikaemiás kontroll fennállása esetén. A FE-1 meghatározása a legkényelmesebb módszer a PEE diagnosztizálására. Korábban leírták, hogy a csökkent FE-1 koncentráció érzékeny módszer a közepes és súlyos fokú PEE kimutatására (szenzitivitás: 87%, illetve 95%), és szignifikánsan korrelál a direkt hasnyálmirigy-funkciós teszttel, a zsíremésztéssel és a Cambridge súlyossági klasszifikációval krónikus pancreatitisben. A PEE diagnosztizálható ¹³C triglicerid kilégzési teszttel is, ha megmérjük a kilélegzett levegőben a ¹³CO₂ koncentrációját az ismert mennyiségű zsírt tartalmazó radioaktív izotóppal megjelölt étel elfogyasztása után. A zsírszorpciós együttható (CFA) egy másik „gold standard” teszt a PEE esetében, habár DM-ban ezt nem vizsgálták még kellő mértékben.

A direkt hasnyálmirigy-funkciós tesztek tekintik standardnak a PEE diagnosztizálásában, mivel bizonyítottan vannak előnyei az indirekt tesztekkel szemben. A direkt tesztek azonban meglehetősen időigényesek és költségesek, nagyon kényelmetlenek a betegek számára, és csak néhány központban érhetőek el.

A PEE kezelése

A PEE-ben alkalmazott PEPT-t a malabsorptio tüneteinek, mint például a steatorrhea megelőzésére, valamint a maldigestio javításával a normális felszívódás biztosítására használjuk. Csak nagyon korlátozott számú publikáció vizsgálta a PEPT hatékonyságát a diabetes asszociált PEE-ben, és az eredmények is ellentmondásosak. A legfrissebb irányelvek azt javasolják, hogy a PEPT kezdő dózisa főétkezésenként 50000 NE és mellékétkezésenként 25000 NE legyen, és ezen dózisok a tünetek alapján titrálhatóak. A legfrissebb bizonyítékok azonban arra utalnak, hogy még a PEPT ezen dózisa sem lehet elegendő a nutríció normalizálásához.

A tápanyag-indukálta glükóz-dependens inzulinotrop polipeptid (GIP) válasz csökken a PEE-ben szenvedő betegek körében. Kimutatták, hogy a PEPT visszafordítja a csökkent GIP választ, és így helyreállítja a zsírok inkretin hatását. A PEPT ezen hatása hasznos lehet a PEE-ben szenvedő cukorbeteg cukorháztartásának szabályozásában.

Habár a csökkent FE-1 szinttel rendelkező diabeteses betegek nem feltétlenül panaszkodnak a PEE-ével járó gastrointestinalis tünetekkel kapcsolatban, még mindig szenvedhetnek kvalitatív zsírfelszívódási zavartól, például D-vitamin hiánytól, amint azt a közelmúltban publikálták. Továbbá DM-ban szenvedő betegek esetében magasabb a csonttörések rizikója is. Publikálták, hogy a PEPT növeli a szérum D-vitamin szintet PEE-ben szenvedő diabeteses betegekben, amely elősegítheti a csonttörések fokozott kockázatának csökkenését.

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem elegendőek ahhoz, hogy megválasszunk, vajon a PEPT elég hatékony-e a DM-ban és PEE-ben szenvedő betegek cukorháztartásának szabályozásában. Kétségtelen, hogy további randomizált klinikai vizsgálatokra lenne szükség ezen a területen. Jelenleg csak a szérum táplálkozási faktorok és D-vitamin szintjének mérését, valamint a PEE diagnosztizálását javasolhatjuk cukorbetegben, megvizsgálva a hasi tüneteket, amelyek magával a PEE-ével állhatnak összefüggésben. Ha a teszt pozitív, ajánlott a PEPT elindítása. A hasi tünetek, a szérum táplálkozási faktorok és a glükóz metabolizmus paramétereinek változását szükséges a továbbiakban monitorizálni. Pozitív válasz esetén szintén javasolt a hosszútávú PEPT használata.

A DISSZERTÁCIÓBAN KÖZÖLT ÚJ EREDMÉNYEK

I. A rossz glikémiás kontroll mellett exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség prevalenciája 2-es típusú diabetes mellitusban

- 1) A széklelet PE-1 meghatározásával kimutatott PEE gyakoribb a rossz glikémiás kontrollú 2TDM-os betegeknél.
- 2) A károsodott exokrin pancreas működése nem magyarázható a hasnyálmirigy méretének megváltozásával vagy a pancreas steatosisával.

II. A NAFLD, a NAFPD és a PAT méretének incidenciája, valamint a metformin terápia NAFLD-ra, NAFPD-ra és PAT-ra kifejtett hatásának kiértékelése új keletű diabetes mellitusban

- 1) A NODM-ban szenvedő betegek többségében NAFLD, NAFPD és megnövekedett PAT figyelhető meg.
- 2) A metformin terápia párhuzamosan a metabolikus paraméterek javulásával csökkentette a máj zsírtartalmát, így hasznos lehet a NAFLD késői következményeinek megelőzésében.

III. A diabetes mellitusban előforduló pancreas exokrin elégtelenség aktuális koncepciói. Szisztémás review

- 1) A PEE a cukorbeteg csaknem 50%-ában kimutatható direkt vagy indirekt hasnyálmirigy-funkciós tesztekkel.
- 2) A hasnyálmirigy morfológiai elváltozásai a cukorbeteg kb. 50%-ánál fedezhetőek fel.
- 3) A FE-1 meghatározása a legmegfelelőbb módszer a PEE diagnosztizálására már tünetekkel rendelkező diabeteses betegeknél.
- 4) A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem elegendőek arra, hogy biztonsággal megválasszunk, vajon a PEPT hatékony-e a DM-ban, valamint PEE-ben szenvedő betegek cukorháztartásának szabályozásában.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

- I. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, **Zsóri G**, Stájer A, Palkó A, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology*. 2014; 14(5): 356–60. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.004.
IF:2.837

- II. **Zsóri G**, Illés D, Ivány E, Kosár K, Holzinger G, Tajti M, Pálinkás E, Szabovik G, Nagy A, Palkó A, Czakó L. In new-onset diabetes mellitus, metformin reduces fat accumulation in the liver, but not in the pancreas or pericardium. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(5):289-295. doi: 10.1089/met.2018.0086.
IF:1.597

- III. **Zsóri G**, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czakó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 2018 May 17. pii: S1424-3903(18)30111-X. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.006.
IF:3.241

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KÖZVETELNÜL NEM KAPCSOLÓDÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

- I. **Zsóri G**, Terzin V, Illés D, Szijártó AL, Boda K, Czakó L. Effects of a continental climate on the prevalence and severity of acute non-variceal gastrointestinal bleeding. *Climate Research*. 2017;73(3): 187–194. <https://doi.org/10.3354/cr01473>.
- II. **Zsóri G**, Czepán M, Illés D, Pálvölgyi A, Nagy I, Czakó L. Pancreatic Diabetes Mellitus and Heavy Drinking are Risk Factors for the Development of Liver Fibrosis in Alcoholic Chronic Pancreatitis. *Panc Disord Ther*. 2017, 7:3. DOI: 10.4172/2165-7092.1000186.
- III. Illés D; Viktória, Terzin V., Holzinger G; Kosár K; Róka R; **Zsóri G**; Ábrahám G, Czakó L. New-onset type 2 diabetes mellitus – A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatology*. 2016; 16(2): 266–271.
- IV. **Zsóri G**, Terzin V, Illés D, Szijártó AL, Boda K, Czakó L. A kontinentális éghajlat hatásai a nem varix eredetű gasztrointesztinális vérzések előfordulására és súlyosságára. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;3(4): 55–61.
- V. Kui B, Terzin V, Illés D, Ivány E, **Zsóri G**, Czakó L: Új megoldás egy régi problémára: epeelfolyási zavar megoldása endoszkópos ultrahang-vezérelt epeúti drenázssal. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;4(4): 816–822.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni legmélyebb elismerésem, és megköszönni **Dr. Czakó László Professzor Úrnak**, tutoromnak a támogatást, útmutatást, valamint a kísérleti munkába történő bevezetésemet. Továbbá hálámat szeretném kifejezni kollégáim felé: **Dr. Illés Dóra, Dr. Ivány Emese, Dr. Terzin Viktória, PhD** és **Dr. Kui Balázs, PhD**.

Szeretnék köszönetet mondani az I. számú Belgyógyászati Klinikán dolgozó további kollégáimnak és szerzőtársaimnak, akik támogattak és tanácsot adtak nekem a munkám során, és segítettek a betegekkel kapcsolatos problémák megoldásában.

Nagyon hálás vagyok Mindannyiuknak/Mindjártoknak a ráfordított idő és számos ötlet miatt; Nélkülük/Nélkületek ez a munka nem készülhetett volna el.


Ezt a tézist családomnak és barátaimnak ajánlom támogatásukért, türelmükért és nem utolsósorban szeretetükért.

Co-author certification

Társszerzői lemondó nyilatkozat


Dr. Zsóri Gábor PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt (betegbevonás, adatok feldolgozása, statisztikai számítások), ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

Szeged, 2019.01.06.



első szerző

Dr. Terzin Viktória, PhD



felelős szerző

Prof. Dr. Czako László

A pályázó tézispontjaiban érintett, közösen publikált közlemények:

Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, **Zsóri G**, Stájer A, Palkó A, Wittmann T, Pálinkás A, Czako L. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycaemic control. *Pancreatology* 2014 Sep-Oct;14(5):356-60. (IF:2,837).