

Genetikai és környezeti hatások szerepe a pancreas méretének háttérében

EREDETI KÖZLEMÉNY

Bevezetés: A pancreas méretének variációi egészséges egyéneknél is gyakoriak. Az átlagosnál kisebb hasnyálmirigyet látunk például cukorbetegségben és krónikus pancreatitisben, míg a nagyobb méret háttérében állhat a mirigy lappangva kialakuló steatosisa. Egészséges populációban azonban eddig még nem vizsgálták örökletes tényezők hatását a korfüggő méretbeli variációk tekintetében. A kutatás célja meghatározni, hogy a pancreas mérete öröklődik-e.

Módszerek: 168 magyar ikerről (96 monozigóta, MZ; 72 dizigóta, DZ; 59% nő; átlagos életkor 56,6 év) készült szív-CT 256 szeletes, multidetektoros Brilliance iCT segítségével, amelynek felhasi képeit elemeztük. IntelliSpace programot használva határoztuk meg a hasnyálmirigynél a fej és a test átmérőit. ACE modell alkalmazásával az additív genetikai (A), közös (C) és egyéni (E) környezeti hatásokat számítottuk ki.

Eredmények: A kor előrehaladtával a pancreas fejének és testének átmérője csökkent ($r = -0,261$ és $r = -0,191$, $p < 0,01$). A korhoz, nemhez és BMI-hez igazított MZ korrelációk magasabbak voltak, mint a DZ korrelációk, így a legjobban illeszkedő modell az AE modell volt a pancreasfej átmérője ($r_{MZ} = 0,44$ és $r_{DZ} = -0,15$; $A = 0,33$; $E = 0,67$) és pancreas test átmérője esetén ($r_{MZ} = 0,32$ és $r_{DZ} = 0,18$; $A = 0,32$; $E = 0,68$) is.

Következtetés: A pancreas szélessége részben genetikai tényezők által is befolyásolt. A vizsgálatunk ösztönözhet egyéb kutatásokat a környezeti tényezők szerepével kapcsolatban.

■ **Kulcsszavak:** pancreas, genetika, CT, radiomika, környezet

Heritable and environmental effects on the size of the pancreas

Introduction: The morphological variations of the pancreatic size are common even in healthy individuals. Decreased pancreas size is seen for example in diabetes and chronic pancreatitis, while increased size might occur in steatosis. However, the heritable effects on the aging dependent size change has not been investigated in healthy population. The purpose of the study was to determine whether the size of the pancreas is heritable.

Methods: 168 Hungarian twins (96 monozygotic, MZ; 72 dizygotic, DZ; 59% female, mean age 56.6 years) underwent a cardiac CT using a 256-slice multidetector CT (Brilliance iCT) and the upper abdominal slices were analyzed. Using IntelliSpace program, the diameter of the pancreatic head and body were measured. Using the ACE model, the (A) additive genetic factors, (C) common and (E) unique environmental factors were calculated.



LEVELEZŐ SZERZŐ / CORRESPONDING ADDRESS

Dr. Incze Zsuzsa

Semmelweis Egyetem, Orvosi
Képkalkotó Klinika

1082 Budapest, Üllői út 78/A

E-mail: inczezsuzsa94@gmail.com

Results: The diameter of pancreatic head and body decreased ($r=-0.261$ and $r=-0.191$, $p<0.01$) with age. Age, sex and BMI adjusted MZ correlations were higher compared to DZ correlations, i.e. the best fitting model was the AE model for the pancreatic head diameter ($r_{MZ}=0.44$ and $r_{DZ}=-0.15$; $A=0.33$; $E=0.67$) and pancreatic body diameter ($r_{MZ}=0.32$ and $r_{DZ}=0.17$; $A=0.32$; $E=0.68$).

Conclusion: The pancreatic width is partially influenced by genetic effects. Our study might stimulate further research on the role of environmental effects in this process.

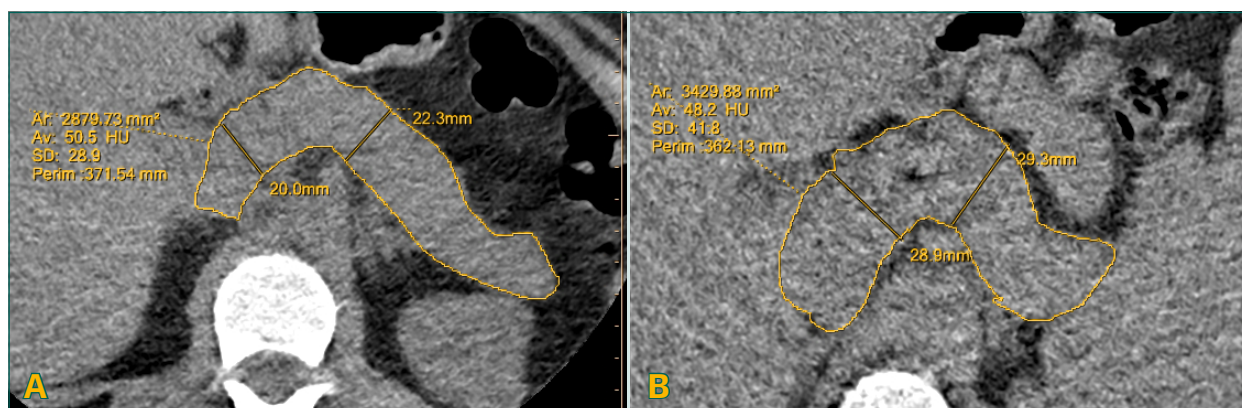
■ **Keywords:** pancreas, genetics, CT, radiomics, environment

A pancreas mirigyállományának különféle fejlődési, illetve normális variánsai jelenhetnek tünetmentes, egészséges egyéneknél, és mint incidentális radiológiai lelet diagnosztizálódnak. A pancreas parenchymáját érintő leggyakoribb tünetmentes elváltozás a pancreas divisum (a populáció 4–14%-a), amely akkor alakul ki, ha a fejlődés során a hasnyálmirigy két telepe és vezetéke nem egyesül. A pancreas anulare, amikor a ventrális telep forgása elmarad, s így a mirigy gyűrűként veszi körbe a duodenumot. Gyakorisága 1/20 000 fő.^{1,2} Míg a mirigyállomány komplett ageneziája az élettel összeegyeztethetetlen, addig a parciális formája előfordulhat tünetmentesen, azonban a dorsalis állomány hiánya rizikófaktor diabetes mellitus kialakulására.³ Nagyon ritkán, de előfordulhat accessoricus lebeny, amely általában gyomorduplikációs cystával jár együtt, és hajlamosít recidív akut hasnyálmirigy-gyulladásokra.⁴ Magának a hasnyálmirigy kontúrjának is lehet olyan variánsa, amely lobuláltsága miatt felvetheti malignitás gyanúját. Azonban a kettő elkülöníthető az alapján, hogy

kontrasztos CT-felvételen a terület halmozása meg egyezik vagy eltér a környező mirigyszövetétől.⁵

A pancreas méretét tekintve egészséges populációban a postmortem, boncolás során meghatározott térfogat 40 és 185 ml, míg a súly 41 és 174 g között változhat.⁶ A pancreas vastagsága 5 és 44 mm közötti,⁷ a hosszúsága 15 cm körüli. A mérete nőkben kisebb, mint férfiakban, illetve a korrallal csökken. Például egy 21–30 év közötti nő hasnyálmirigyének térfogata 68 cm³, míg egy ugyanilyen idős férfié 76 cm³. A 61–70 éves korosztályban pedig nőknél a térfogat átlagosan már csak 57, férfiaknál 71 cm³.⁸ A testsúllyal is pozitív összefüggésben áll a pancreas mérete; például egy 18,5–24,9 kg/m² BMI (testtömegindex) tartományba eső személy mirigyállománya átlagosan 64 cm³ körüli, addig egy obeseznek számító, 30 fölötti BMI-vel rendelkező egyén esetén ez 71 cm³-nek adódik.⁸

Az, hogy ezen értékek hogyan változnak egyes személyeknél, abból a szempontból fontos, hogy bár egészséges populációban is nagy a variabilitás, a skála szélén lévő értékek hajlamosíthatnak



1. ábra. Példák a különböző méretű hasnyálmirigyek méretének szabadkézi mérésére (az SE Orvosi Képkalkotó Klinika képanyaga)

különböző betegségek megjelenésére a jövőben. Abban, hogy ezen betegségek végül manifesztálódnak-e, környezeti faktoroknak (például mozgás, étrend, stressz) és örökletes tényezőknek is szerepe van (1. ábra).

A pancreas esetén megnagyobbodást és hipodenzitást okozhat az ödémás pancreatitis, illetve a mirigy steatosisa. Előbbi általában mint akut pancreatitis jellegzetes klinikai tünetekkel jelentkezik, utóbbi viszont lappangva alakul ki, nem ritkán metabolikus szindróma talaján.⁹ Elősegíti az elhízás (főleg hasi típusú), dohányzás, hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia, krónikus alkoholfogyasztás. Veszélye, hogy progrediálhat krónikus pancreatitisbe, illetve hasnyálmirigy-carcinomába, valamint rizikófaktor 2-es típusú cukorbetegség kialakulására is.¹⁰ A hasnyálmirigy atrófiája jelenhet meg nemcsak krónikus pancreatitisben, de tipikusan 1-es típusú cukorbetegségben is, valamint mérsékelt fokban az öregedés előrehaladtával.^{11,12}

Tekintettel a pancreas gyakori méretbeli variabilitására, a kutatás célja volt egészséges populációban vizsgálni az örökletes tényezők hatását a korfüggő méretbeli variációk tekintetében. Meghatároztuk, hogy a pancreas mérete s ezáltal a hajlam bizonyos betegségekre öröklődik-e.

Módszerek

Vizsgált populáció

Retrospektíven elemeztük a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika által 2013 és 2014 között, ikerpárokról a GLOBAL Twin Study keretén belül

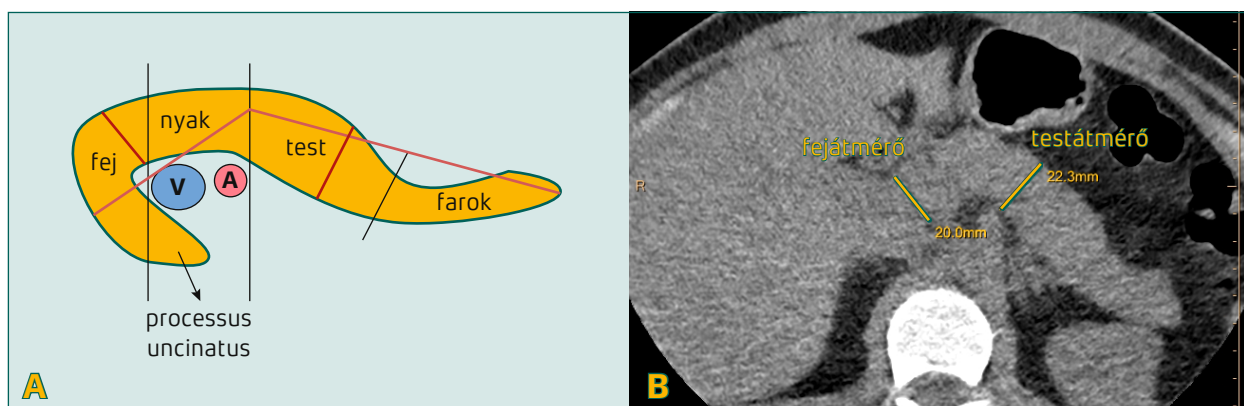
készített szív-CT felvételeit, amelyek egy 256 szeletes, multidetektoros Philips Brilliance iCT készülékkel készültek. Ezek low-dose, natív felvételek voltak, amelyek tartalmazták a felső abdominális szegmenst, így a hasnyálmirigy egy részét is. A kutatás során 168, a Magyar Ikerregiszterben található, tünetmentes, egészséges iker (96 fő monozigóta, 72 fő dizigóta iker) felvétele került elemzésre. Az átlagéletkoruk 56,6 év volt. A résztvevők 59%-a nő, 41%-a férfi volt.

A mérések kivitelezése

A mérések retrospektíven, Philips IntelliSpace Program segítségével készültek el. A hasnyálmirigy legnagyobb keresztmetszetének területén mértük a fej és a test átmérőjét távolságmérő eszközzel (2. ábra).

Statistikai analízis

Az elemzésnél néztük a mért paraméterek középértékét, korrelációját korrall, nemmel és testsúly-testmagasság indexszel (BMI) összefüggésben, illetve az ACE modell segítségével kalkuláltuk a fenotípusos variációk eredetét (jelen esetben a hasnyálmirigyméret). Ezen modell három nagy kategóriába sorolja a variációkat: A – mint additív genetikai hatás; C (common) – mint közös környezeti faktorok és E – mint az egyéni környezet hatása. A vizsgálatban C-t nullára fixáltuk, mert az adatokra ez a modell illeszkedett legjobban. A monozigóta és dizigóta ikerpárok közötti korrelációk alapján strukturális egyenlet modellezést hajtottunk végre az



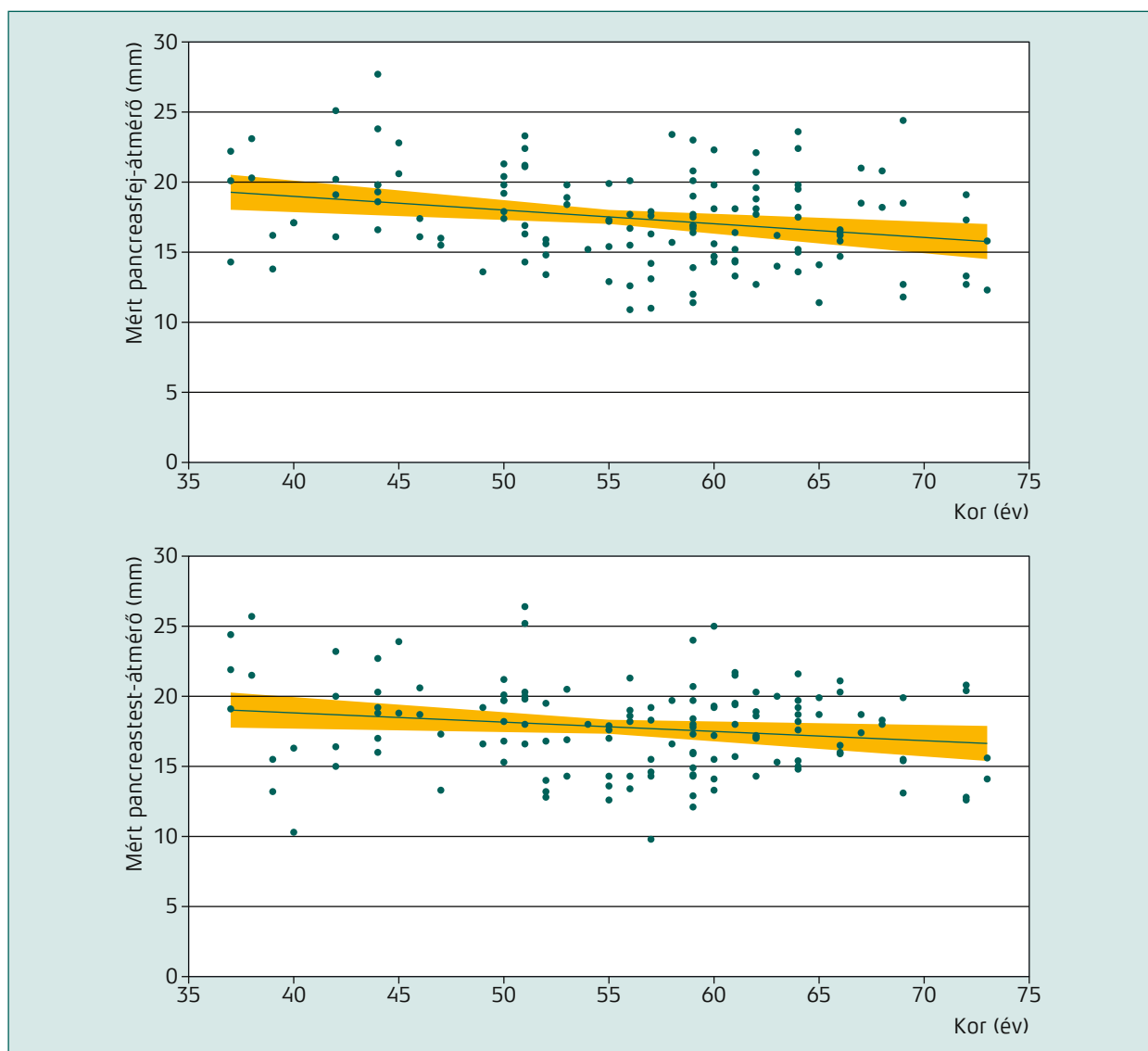
2. ábra. A) a mért átmérők (piros vonalak) sematikus ábrája⁷ (ahol V: véna cava inferior, A: aorta); B) példa a mérésre (az SE Orvosi Képközpont Klinika képanyaga)

R programozási nyelv (r-project.org) OpenMX¹³ könyvtárát használva, annak érdekében, hogy az adott tulajdonság mögötti varianciát az előbb részletezett A, C és E elemekre bonthassuk. 95%-os konfidenciaintervallumokat adtunk meg a paraméterek becsült értékeihez.¹⁴ Végül a kiindulási ACE modellt összehasonlítottuk az ebből konstruált almodellekkel (AC, AE, E) likelihood ratio teszt és Akaike-féle információs kritérium alapján. A modell alapja, hogy egytetű ikrek esetén a genetikai állomány csaknem azonos, illetve a közös környezeti hatások is nagyrészt egyezők. A köztük adódó fenotípusos különbségek randomak, így a köztük lévő

korreláció adja A+C-t. Dizigóta ikrek esetén a genetika csak 50%-ban azonos, a környezeti hatások viszont itt is nagyrészt megegyeznek. Így a köztük lévő korreláció $\frac{1}{2}A + C$. Ebből következően A felírható mint a monoizigóta és dizigóta korrelációk különbségének kétszerese: $2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$. Előbbiekből pedig már adódik, hogy $E = 1 - r_{MZ}$, illetve $C = r_{MZ} - A$.¹⁵

Eredmények

A hasnyálmirigy mérete: A pancreasfej átlagos átmérőjének középértéke $17,4 \pm 3,3$ mm volt; a legkisebb mért érték 10,9 mm-nek, a legnagyobb pedig



3. ábra. A hasnyálmirigyfej- és a hasnyálmirigytest-átmérő méretének változása a kor függvényében, 95%-os konfidenciaintervallummal

27,7 mm-nek adódott (1. táblázat). A pancreastest átmérőjének középértéke 17,7±3,2 mm-nek, a minimum 9,8 mm-nek, a maximum mért érték pedig 26,4 mm-nek adódott (1. táblázat). Korral való összefüggésükben megállapítható volt, hogy mindkét átmérő a kor előrehaladtával szignifikánsan csökkent (a fejtátmérő esetén $p=0,003$ és $r=-0,261$; a testátmérő esetében $p=0,026$ és $r=-0,191$) (3. ábra). Mindkét paraméter a férfiakban nagyobb-nak adódott. A hasnyálmirigyfej esetén a középértékek közötti különbség 1,18 mm-nek, a test esetén 0,97 mm-nek adódott. A fejtátmérő esetén

1. táblázat. A mért pancreasátmérők leíró analízise

	Pancreasfej- átmérő (n=132)	Pancreastest- átmérő (n=137)
Középérték±SD (mm)	17,43±3,33	17,72±3,16
Minimum	10,90	9,80
Maximum	27,70	26,40

beszélhetünk szignifikáns különbségről ($p=0,038$), a testátmérő esetén határérték-szignifikancia állt fenn ($p=0,080$).

2. táblázat. Monozigóta (r_{MZ}) és dizigóta (r_{DZ}) ikerkorrelációk és a genetikai, közös környezeti és egyéni környezeti tényezők hatásai (ACE modell eredménye) a hozzájuk tartozó 95%-os konfidenciaintervallummal (CI); a legjobban illeszkedő modell és modellilleszkedések

	AIC	BIC	-2LL	df	DiffLL	p-érték	Eredmények (95%-os CI)
ACE modell 1 – Pancreasfej							
ACE	677,609	669,900	659,689	8	Referencia	Referencia	A: 0,328 (0,032–0,571) C: 0 (0,000–0,362) E: 0,672 (0,429–0,968)
AE*	675,163	668,623	659,689	7	0	1	A: 0,328 (0,032–0,571) C: 0 E: 0,672 (0,429–0,968)
CE	677,240	670,701	661,767	7	-2,077	0,15	A: 0 C: 0,206 (0,000–0,430) E: 0,794 (0,570–1,000)
E	677,485	672,052	664,394	6	-4,705	0,095	A: 0 C: 0 E: 1
SAT	677,969	666,341					r_{MZ} : 0,445 (0,141–0,668) r_{DZ} : -0,151 (-0,509–0,250)
ACE modell 2 – Pancreastest							
ACE	680,794	673,084	662,874	8	Referencia	Referencia	A: 0,245 (0,000–0,547) C: 0,066 (0,000–0,469) E: 0,689 (0,453–0,968)
AE*	678,372	671,832	662,898	7	-0,024	0,876	A: 0,318 (0,036–0,548) C: 0 E: 0,682 (0,452–0,964)
CE	678,610	672,071	663,136	7	-0,263	0,608	A: 0 C: 0,265 (0,023–0,476) E: 0,735 (0,524–0,977)
E	680,808	675,375	667,717	6	-4,843	0,089	A: 0 C: 0 E: 1
SAT	687,893	676,265					r_{MZ} : 0,32 (0,006–0,575) r_{DZ} : 0,179 (-0,212–0,519)

* A legjobban illeszkedő modell az alapmodellhez hasonlítva

AIC: Akaike-féle információs kritérium; BIC: Bayes-féle információs kritérium: best fitting modell kiválasztáshoz szükséges változók; -2LL: a modell $-2 \times \log(\text{likelihood})$ értéke; df: modell szabadságfoka; DiffLL: a referenciamodell (ACE) -2LL-jének és a modell -2LL-jének különbsége; p-érték: likelihood ratio teszthez tartozó p-érték

Monozigóta-dizigóta ikerkorrelációk, heritabilitás

A monozigóták intraclass korrelációi adódtak nagyobbak a dizigótákéhoz képest, így a legjobban illeszkedő, nemre, korra és BMI-re korrigált modell az AE modell volt a pancreasfej-átmérő ($r_{MZ}=0,45$ és $r_{DZ}=-0,15$; $A=0,33$; $E=0,67$) és a pancreastest-átmérő esetén ($r_{MZ}=0,32$ és $r_{DZ}=0,17$; $A=0,32$; $E=0,68$) (2. táblázat). A korrelációs együtthatók segítségével számított örökölhetőség (A) százalékos értékei mind a pancreasfej-, mind a pancreastest-átmérő esetén 32%-nak adódott. A kis minta miatt az egyéni környezeti tényező felülreprezentált lehet, mivel ez tartalmazza a mérési hibát is.

Megbeszélés

Vizsgálatunk először elemezte tünetmentes ikreken a pancreas méretének CT-morfológiai eltéréseit. Eredményeink szerint a pancreas korfüggő méretét jellemző keresztmetszeti átmérői genetikai tényezők által is befolyásoltak. A méret a kor előrehaladtával csökken, férfiakban nagyobb, mint nőkben.

Az általunk mért pancreasfej és -testátmérőket összehasonlítva a *Djuric-Stefanovic* és mtsai által leírt eredményekkel (fej AP átmérő: $28,0\pm 5,5$ mm és test AP átmérő: $21,4\pm 5,0$ mm),⁷ körülbelül 10 és 4 mm-es differencia áll fenn, ami adódhat a különböző síkban történt mérésből. Ez a kutatócsoport méréseit 220 főt számláló tünetmentes, kaukázusi etnikumú populációban végezte, ahol a nők és férfiak aránya 45,4/54,6%, az átlagéletkor 56 év volt. Az általunk mért fejátmérőérték más publikációval összevetve eltérő volta adódhat a fej mérési variabilitásából, de a test átmérői könnyebben mérhetőek, ami jól illeszkedik az 51–61 éves korosztály átlagértékéhez.¹⁶ A pancreasátmérők nem szignifikánsan, de nagyobbak adódtak férfiakban, illetve a kor előrehaladtával kisebbek, ami az irodalomban is ismert.⁷

Az örökölhetőség vizsgálatánál azt az eredményt kaptuk, hogy monozigóta ikrek esetén nagyobb

a korreláció, mint dizigótáknál, ami öröklődésre utal, azonban arra következtethetünk, hogy a méretbeli különbségekért inkább környezeti faktorok a felelősek, a genetikai hatások csupán mérsékelt szereppel bírnak. A pancreas méretének örökletes meghatározottságára vonatkozó tanulmány mind-egyedül nem történt. A pancreas zsíros infiltrációja örökletességének háttérét munkacsoportunk nemrég publikált tanulmánya vizsgálta, ahol a pancreas Hounsfield Unit értékek intrapair korrelációja erősebb volt MZ-ben (monozigóta) a DZ (dizigóta) ikrekhez képest ($r_{MZ}=0,536$, $p<0,001$; $r_{DZ}=0,115$, $p=0,580$), ami egyéni környezeti tényezők (E: 54%) és mérsékelt additív genetikai hatások (A: 46%) szerepét igazolta. Ezen klasszikus ikertanulmány eredménye azt húzta alá, hogy a környezeti (életmódbeli) hatások kissé felülmúlják a hasnyálmirigy lipidfelhalmozódásának fenotípusos megjelenésére gyakorolt genetikai hatásokat.¹⁷

A vizsgálatnak több limitációja van, így a mérések szubjektivitása, ugyanis néhol nehéz volt elkülöníteni a környezettől a mirigyállományt a natív vizsgálaton. A legnagyobb keresztmetszetek kiválasztása is szubjektív módon történt. A low-dose CT-felvételek alacsonyabb felbontása is megnehezítette mind a mérések kivitelezését, mind az eredmények összevetését korábbi tudományos adatokkal, ahol leginkább dedikált hasi CT-felvételeket tanulmányoztak.

Konklúzió

Vizsgálatunkban először mutattuk ki a pancreas korfüggő mérete háttérében genetikai tényezők szerepét, ámbár többségében ezeket inkább a környezeti tényezők befolyásolják. A vizsgálatunk ösztönözhet egyéb kutatásokat a környezeti és epigenetikai tényezők szerepére vonatkozóan.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük *dr. Maurovich-Horvát Pálnak*, hogy a más célból készült képi anyagot a kutatáshoz rendelkezésünkre bocsátotta.

1. Türkvtan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö: Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean J Radiol* 2013; 14(6): 905-913. doi:10.3348/kjr.2013.14.6.905
2. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ: Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics* 2006; 26(3): 715-731. doi:10.1148/rg.263055164
3. Lång K, Lasson A, Müller MF, Thorlacius H, Toth E, et al.: Dorsal agenesis of the pancreas - a rare cause of abdominal pain and insulin-dependent diabetes. *Acta Radiol* 2012; 53(1): 2-4. doi:10.1258/ar.2011.110480
4. Oeda S, Otsuka T, Akiyama T, Ario K, Masuda M, et al.: Recurrent acute pancreatitis caused by a gastric duplication cyst communicating with an aberrant pancreatic duct. *Intern Med* 2010; 49(14): 1371-1375. doi:10.2169/internalmedicine.49.3392
5. Yu J, Turner MA, Fulcher AS, Halvorsen RA: Congenital anomalies and normal variants of the pancreaticobiliary tract and the pancreas in adults: part 1. Biliary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(6): 1536-1543. doi:10.2214/AJR.05.0772
6. Caglar V, Kumral B, Uygur R, Alkoc O, Ozen, O, et al.: Study of Volume, Weight and Size of Normal Pancreas, Spleen and Kidney in Adults Autopsies. *Forensic Med Anat Res* 2014; 2(3): 63-69. doi:10.4236/fmar.2014.23012
7. Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, Randjic K, Saranovic D: CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat* 2012; 34: 811-817. doi:10.1007/s00276-012-0962-7
8. Caglar V, Songur A, Yagmurca M, Acar M, Toktas M, et al.: Age-related volumetric changes in pancreas: a stereological study on computed tomography. *Surg Radiol Anat* 2012; 34(10): 935-941. doi:10.1007/s00276-012-0988-x
9. Weerakkody Y: Pancreatic lipomatosis. <https://radiopaedia.org/articles/pancreatic-lipomatosis> (Hozzáfértés dátuma: 17 02 2020)
10. Pezzilli R, Calculli L: Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 415-419. doi:10.4239/wjd.v5.i4.415
11. Matsuda Y: Age-related pathological changes in the pancreas. *Front Biosci (Elite Ed)* 2018; 10: 137-142. doi:10.2741/e813
12. Bell DJ, Knipe H: Pancreatic atrophy. <https://radiopaedia.org/articles/pancreatic-atrophy> (utolsó letöltés: 2020. 01. 19.)
13. Neale MC, Hunter MD, Pritikin JN, Zahery M, Brick TR, et al.: OpenMx 2.0: Extended Structural Equation and Statistical Modeling. *Psychometrika* 2016; 81(2): 535-549. doi:10.1007/s11336-014-9435-8
14. Pritikin JN, Rappaport LM, Neale MC: Likelihood-based confidence intervals for a parameter with an upper or lower bound. *Struct Equ Modeling* 2017; 24(3): 395-401. doi:10.1080/10705511.2016.1275969
15. Twin study. Classical twin method. https://en.wikipedia.org/wiki/Twin_study#Classical_twin_method (utolsó letöltés: 2020. 02. 27.)
16. Khanna PC, Pruthi S: The Pancreas. <https://radiologykey.com/the-pancreas> (utolsó letöltés: 2020. 02. 27.)
17. Jermendy G, Kolossváry M, Drobni Z, Papp S, Jermendy ÁL, et al.: Environmental Factors Slightly Outweigh Genetic Influences in the Development of Pancreatic Lipid Accumulation: A Classical Twin Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2020; 18: 413-418. doi:10.1089/met.2020.0038