

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Agyi és perifériás mikrovaskuláris eltérések
metabolikus betegségekben**

Dr. Esze Regina

Témavezető: Dr. Káplár Miklós



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2025

Agyi és perifériás mikrovaszkuláris eltérések metabolikus betegségekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Esze Regina okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Káplár Miklós

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
tagok: Dr. Rejtő László, Phd
Dr. Csonka Tamás, Phd

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A"
épület könyvtára
2025. április 08. 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Kis János Tibor, PhD
Dr. Papp Tamás, Phd

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
tagok: Dr. Kis János Tibor, Phd
Dr. Papp Tamás, Phd
Dr. Rejtő László, Phd
Dr. Csonka Tamás, Phd

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme
2025. április 08. 13:00

BEVEZETÉS

Az atherotrombotikus eredetű központi idegrendszeri érbetegségek (cerebrovascular disorder/CVD) az agyi perfúzióban (cerebral blood flow/CBF) kiváltott kedvezőtlen hatásaik révén a kognitív hanyatlás, a neurodegeneratív betegségek kialakulásának fő kockázati tényezői. A demenciához kötődő memóriazavarok, a gyengülő végrehajtó funkciók vagy akár a mindennapi tevékenységekben mutatkozó nehézségek jelentős életminőség romláshoz és csökkent várható élettartamhoz vezetnek. Az agyi keringési kórfolyamatok magas mortalitási mutatói, melyek epidemiológiai előrejelzések szerint várhatóan a következő években tovább emelkednek majd, hatalmas terhet rónak a társadalmakra, az egészségügyi struktúrára világszerte. Ennek fényében az érintett betegpopulációkban folyó ezirányú kutatások egyre kiemelkedőbb jelentőségűvé válnak.

Számos klinikai bizonyíték támasztja alá a CVD-k és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) illetve az elhízás közti szoros összefüggést. Mind a nem megfelelően kezelt T2DM, a következményes hiperglikémia, az isémiával kapcsolatos kóros cerebrovaszkuláris (CV) folyamatok, mind az obezitás igazoltan összefüggenek az agyi perfúziós rendellenességekkel. Jóllehet a metabolikus betegségek által kiváltott cerebrális mikrokeringési változások molekuláris háttere még nem teljesen ismert, azok a különféle patofiziológiai tényezők, amelyek a T2DM-et és az elhízást kísérik magyarázatul szolgálhatnak a centrális mikrovaszkuláris károsodások és az anyagcserebetegségek között fennálló szoros kapcsolatra. A tartós hiperglikémia, az inzulinrezisztencia (IR), a kóros inzulin-szignalizáció, a krónikus, többnyire szubklinikus gyulladáshoz vezető állapot, valamint az elhízásból származó egyéb metabolikus rendellenességek mind hozzájárulnak az ezen betegségekre jellemző megváltozott reológiai állapotokhoz.

A metabolikus betegségekben számos közismert, hagyományos kockázati tényező tehető elsősorban felelőssé a CVD-k kialakulásáért, mint a magasvérnyomás, a diszlipidémia, a dohányzás, az előrehaladott életkor vagy a kóros mértékű testsúlygyarapodás és ennek talaján kialakuló cukorbetegség. Tekintettel azonban a jelentős reziduális kockázatra, az utóbbi években felértékelődtek a metabolikus betegségekhez kapcsolódó úgynevezett "nem-tradicionális" kockázati tényezők. Egyes kutatási eredmények összefüggésbe hozták az 1-es típusú diabetes mellitusban (T1DM) megjelenő neuropátia (NP) gyakoriságát/súlyosságát az

összekötő fehérje (connecting-peptid/C-peptid) szekréciójának károsodásával. Más vizsgálatok a viscerális típusú zsírszövet (visceral adipose tissue/VAT) mennyiségének felszaporodását azonosították nem hagyományos kockázati tényezőként, a metabolikus és atherosclerotikus kórállapotok lehetséges kiváltójaként.

A metabolikus betegségekhez kapcsolódó szubklinikus agyi mikrovaszkuláris változások számos neuro-pszichiátriai kórkép potenciális indikátorai lehetnek, időben történő felismerésük tehát kulcsfontosságú. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a komputer tomográfia (Computed Tomography/CT) és a mágneses rezonancia képalkotás (Magnetic Resonance Imaging/MRI) a cerebrális strukturális rendellenességek vizsgálatának rutinszerűen használt eszközei. Nem feledkezhetünk meg azonban a nukleáris medicina nyújtotta lehetőségekről sem. Az egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás (Single Photon Emission Computed Tomography/SPECT) az agyi perfúziós és funkcionális károsodások kimutatásában használható képalkotó technika. Az izotópdiagnosztika ígéretes radiofarmakonja a Technécium-99m hexametilpropilén-amin oxime ([^{99m}Tc]Tc-HMPAO), mely széleskörű lehetőséget biztosít a szervperfúziós vizsgálatok elvégzésére, ideértve az agy keringésének, vagy egyes izomok mikrocirkulációjának vizsgálatát a csökkent perfúziót reprezentáló alacsonyabb izotópfelvétel igazolásán keresztül. A nyugalmi agyi perfúziós vizsgálatok mellett a provokációval kiváltott regionális CBF-k, valamint a cerebrális vaszkuláris funkcionális tartalékkapacitás (cerebrovascular reserve/CVR) százalékos mérésére ajánlott a transzkraniális Doppler (TCD) módszerrel végzett légzésvisszatartásos teszt (breath holding test/BHT). Non-invazív úton, Doppler-módszerrel vizsgálhatjuk az arteria carotisokat is; carotis ultrahanggal (carotid ultrasonography/CUS) mérhetjük a nyaki erek atherosclerotikus elváltozásainak súlyosságát, az intima-media vastagságot (intima-media thickness, IMT/c-IMT), a plakkok jelenlétét, az általuk fenntartott szűkületet vagy elzáródást. Mivel a B-módú CUS által mért arteria carotis communis IMT jól korrelál a CV patológiás folyamatok gyakoriságával/kockázatával, az IMT-t a korai atherosclerosis lehetséges markereként tartják számon.

A központi érintettségen túl a polineuropátia kialakulásához hozzájáruló perifériás vaszkulopátia egy másik, a metabolikus betegségekkel összefüggő kóros mikrokeringési állapot. A perifériás neuropátia (PNP) a cukorbetegségben szenvedők több mint felét érinti, mely szoros kapcsolatban áll az elhízással. A PNP-hez kötődő olyan súlyos tünetek, mint az alsó végtagi fájdalom, a szenzoros funkciók gyengülése/kiesése, vagy a járásbizonytalanság

életminőség romlást, súlyosabb esetben tartós fogyatékoságot is okozhatnak. Emellett a NP talaján kialakuló lábszárfekélyek felelősek a metabolikus betegségek miatti alsó végtagi amputációk jelentős hányadáért. A perifériás idegek működésének megítélésére a Neurométer[®] alapú aktuális érzékelési küszöb (current perception threshold/CPT) mérése javasolt, mely lehetőséget biztosít a perifériás idegrostok vezetési és funkcionális integritásának nem-invazív értékelésére.

A képzés mellett a metabolikus betegségek, különösen a diabetes mellitus, klinikai gondozási alappilléreinek továbbra is a laboratóriumi paraméterek reguláris monitorozása tekinthető. A rutinszerűen használt glikémiás indikátorok – a plazma glükóz, inzulin és glikált hemoglobin (HbA1c) – mellett az utóbbi időben a C-peptidszintjének mérésére is egyre nagyobb figyelmet fordítanak. Ennek elsődleges oka, hogy a fehérje, a hasnyálmirigyből felszabaduló proinzulin hasítási termékeként jól reprezentálja a béta-sejt funkciót, mely így a terápiás döntéshozatalt segítheti. Az ismertebb hatásai mellett a legújabb kutatások ugyanakkor azt is kimutatták, hogy a C-peptid jótékony szerepet tölt be diabeteses vaszkulopátia megelőzésében/javításában is. Ugyan még csak kutatási szinten, de a C-peptid ígéretesnek bizonyult a T1DM-ben és a T2DM előrehaladott stádiumaiban észlelt mikrovaszkuláris komplikációk kezelésében. Szemelőtt kell tartanunk ugyanakkor, hogy hatása az utóbbi kórkép korai szakaszában még nem egyértelműen tisztázott.

Az előzőekben részletezetteknek megfelelően a T2DM és az elhízás által okozott mikrovaszkuláris változások, mind centrális, mind perifériás érintettség révén, komoly egészségkárosító, életminőséget romboló és élettartamot befolyásoló következményekkel járhatnak. Ezen betegségek esetében a mikrocirkuláció és a szenzoros neuronok működésének mélyrehatóbb megértése, különös tekintettel a glükóz homeosztázist jellemző laboratóriumi paraméterekkel és az antropometriai adatokkal való összefüggések feltárására, a jelenlegi orvosi kutatások központi kérdésévé válik, s egyúttal aktuális vizsgálataink tárgyát is képezi.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Dolgozatom alapját képező vizsgálataink célja a T2DM-ben szenvedő betegek és elhízottak centrális mikrocirkulációjának több perspektívából ($[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-HMPAO SPECT és transzkraniális Doppler – BHI) történő vizsgálata, valamint a nyaki fő ütőér (carotis ultrahang – IMT) állapotának felmérése és összehasonlítása volt.
2. Összefüggéseket kerestünk az agyi perfúzió és a betegek antropometriai mutatói, CT-alapú hasi zsírszegmentációs adatai, valamint a glükóz homeosztázist jellemző különböző laboratóriumi paraméterei között.
3. Párhuzamosan vizsgáltuk továbbá e betegek esetében az alsó végtagi és a centrális mikrocirkulációt HMPAO SPECT(/CT), valamint a perifériás szenzoros idegműködést Neurométer[®] alkalmazásával. E vizsgálatokon keresztül kerestünk választ arra a kérdésre, hogy a metabolikus betegségekhez társult PNP-ben hogyan változik az alsó végtagi mikrocirkuláció és ezen eltéréseket kísérik-e a centrális mikrokeringés változásai.
4. Végül komplex összefüggések azonosítását céloztuk meg e perfúziós és vezetési tesztek eredményei, valamint a betegek antropometria és glikémiás mutatói között.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

Multimodális típusú kutatásunk centrális mikrocirkulációt vizsgáló részében összesen 99, perifériás mikrocirkulációval foglalkozó részében 72 személy vett részt. A betegösszetétel az előbbi rész esetében 52 fő T2DM (32 férfi és 20 nő) és 47 fő obez személyt (21 férfi és 26 nő), míg utóbbi esetében 40 fő T2DM (24 férfi és 16 nő) és 32 fő elhízott (14 férfi és 18 nő) résztvevőt jelentett.

A betegeket a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Tanszékének Diabetológiai és Obezitológiai Szakrendeléseiről (Debrecen, Magyarország), valamint egy miskolci magán háziorvosi praxisból (Miskolc, Borsod-Abaúj-Zemplén megye, Magyarország) toboroztuk. A vizsgálat beválasztási kritériumai voltak: a 18 és 70 év közötti életkor, valamint a mentális vagy központi idegrendszert érintő strukturális/funkcionális megbetegedés anamnesztikus hiánya.

A résztvevőket két csoportra osztottuk: obez (BMI > 30 kg/m², igazolt T2DM nélkül) és T2DM-es (függetlenül a BMI-től) betegekre. A betegek a szakrendelői/háziorvosi keretek között rendszeres orvosi kontroll alatt álltak. A T2DM csoport esetén a gondozás a vizsgálat idején aktuális hazai diagnosztikai/terápiás irányelvek szerint történt.

A vizsgálat kizárási kritériumaiként az alábbiak szerepeltek: terhesség, szoptatás, aktuálisan fennálló akut, vagy krónikus gyulladásos állapot és májbetegség, orális szteroid, vagy retinoid kezelés, anamnézisben szereplő hipertireózis vagy nem megfelelően kontrollált hipotireózis, kórtörténetben szereplő malignus betegség (kivéve a bazocelluláris karcinómát), igazolt perifériás artériás érbetegség (PAD) (fizikális vagy kézi Doppler-ultrahang vizsgálattal megerősítve), krurális fekély megléte a vizsgálat idején, tartós antikoaguláns kezelés, illetve a reguláris gyógyszeres terápiában történő változás a vizsgálatot megelőző hat hónapon belül.

A bevonást megelőzően a résztvevők részletes tájékoztatást kaptak a kutatás fő céljairól és a végrehajtott vizsgálatokról. Minden bevont beteg esetében tájékozott beleegyezési nyilatkozat (OGYEI/2829-4/2017) aláírása történt.

Antropometriai paraméterek

A vizsgálatban a következő antropometriai paramétereket határoztuk meg: testmagasság (cm), testtömeg (kg), testtömeg-index (kg/m^2) és életkor (év). A testmagasságot álló helyzetben, oldalra leengedett karokkal, cipő nélkül mértük standardizált orvosi magasságmérő eszközzel. A testtömeget könnyű ruházatban, cipő nélkül, szabványos digitális mérleggel határoztuk meg (MMSZ1, Micra Metriopond Kft., Hódmezővásárhely) és az értékeket 100 g-ra kerekítve rögzítettük. A BMI-t kilogrammban mért súly és méterben mért magasság négyzetének hányadosaként számítottuk ki. A résztvevők életkorát is regisztráltuk.

Laboratóriumi paraméterek

A laboratóriumi vizsgálatokhoz szükséges vérvételek valamennyi beteg esetében nyolcórás éhgyomri állapotban történtek. A betegek glükóz homeosztázisát értékelő négy laboratóriumi markert mértünk: plazma glükóz, HbA1c, inzulin és C-peptid. Az éhgyomri glükózszint meghatározásához nátrium-fluorid-kálium-oxalátot (NaF-KOx) tartalmazó plazmamintákat használtunk (referenciatartomány: 3,6-6 mmol/L). A HbA1c szintjét nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC; BioRad, Hercules, CA, USA) mértük $\text{K}_3\text{-EDTA}$ -val antikoagulált teljes vérmintákból (referenciatartomány: 4,2-6,1%), míg az inzulin (referencia tartomány: 4,3-20 mU/L) és a C-peptid (referenciatartomány: 350-1170 pmol/L) koncentrációkat natív plazma mintákból határoztuk meg.

Az abdominális zsíreloszlás vizsgálata

A VAT és a SAT arányának meghatározásához transzaxiális síkú, alacsony dóziszú CT felvételeket készítettünk AnyScan[®] PET/CT (Mediso Kft., Budapest, Magyarország) hibrid készülék CT komponensének felhasználásával, az alábbi paraméterek szerint: 120 kW, 100 mAs. A hasi zsírszegmentálást félautomata módszerrel végeztük. A képfeldolgozáshoz egy, az L1-es csigolya magasságában rögzített transzaxiális CT szeletet választottunk ki. Ezt követően a CT felvételeken a testkontúrt és a hasi üreget reprezentáló ROI-t (region of interest) manuálisan jelöltünk ki. A zsírszövet szelekcióját a -190 és -30 HU közti tartományban végeztük. A ROI-kon belül szegmentált pixelek száma és térfogata alapján határoztuk meg. (Az érintett résztvevők közül heten nem járultak hozzá a CT képképző felvételek készítéséhez.)

Perfúziós vizsgálatok SPECT-tel

Perifériás perfúzió

Az alsó végtagok perfúziójának meghatározása SPECT/CT képalkotás segítségével történt a páciensek jobb kubitális vénájába történő, körülbelül 709 ± 42 MBq $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ intravénás beadása után 15 perccel (Mediradiopharma, Budapest, Magyarország) háton fekvő helyzetben AnyScan[®] TRIO SPECT/CT készülékkel (Mediso Kft., Budapest, Magyarország). A felvétel a lábaktól proximálisan, a vádli izmait magában foglaló, 40 cm hosszúságú szakaszcól történt mindkét alsó végtag esetén. Harminc perccel a képalkotást megelőzően minden vizsgálati résztvevő 1000 mg kálim-perchlorát kapszulát kapott szájon át a pajzsmirigyek nem kívánatos radiotracer felvételének blokkolása érdekében. Sugárgyengítés-korrekciónhoz alacsony dózisu CT-t használtunk, a képek utófeldolgozása pedig a Tera-Tomo Q SPECT rekonstrukciós módszerrel történt (Mediso Kft., Budapest, Magyarország). Az alsó végtagok tracer felvételének számszerősítése a suralis izmokra helyezett 1 cm átmérőjű VOI-kból történt. Ezután határoztuk meg az egyes VOI-kban a standardizált radiofarmakon felvétel értékek átlagát (standard uptake value mean/SUV_{mean}) InterView[™] FUSION képanalízis szoftver segítségével (Mediso Kft., Budapest, Magyarország).

Agyi perfúzió

A $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ SPECT/CT-vel végzett alsó végtagi képalkotás után, közös vizsgálati folyamat részeként, standard agyi perfúziós SPECT vizsgálat történt AnyScan[®] S SPECT kamerával (Mediso Kft., Budapest, Magyarország) a központi idegrendszeri mikrocirkuláció értékelésére. Az agyi képalkotást megelőzően újabb adag radiofarmakon beadása már nem történt. Az alapszintű relaxáció elérése érdekében az agyi képalkotás előtt a résztvevők 10 percet pihentek stresszmentes, félhomályos helyiségben.

Carotis intima-media vastagság (c-IMT)

A c-IMT meghatározásához Philips HD 11 XE ultrahang készüléket használtunk 7,5 MHz-es lineáris transzducerrel. A diasztolé végén nyert/befagyasztott kép felnagyítása után az IMT-t az arteria carotis communis transzducertől távolabb eső falán, a carotis bulbustól 10 mm-re proximálisan határoztuk meg mindkét oldalon. Az IMT-t milliméterenként mértük mindkét artéria 1 cm hosszú szakaszán. Összesen 20 mérést végeztünk el a jobb és a bal arteria carotisokon; az így kapott IMT értékből számított átlag és maximum IMT-t megadva valamennyi beteg esetében.

Cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) – légzésvisszatartásos teszt (BHT)

A BHT kivitelezéséhez a transzkraniális doppler vizsgálatok (DWL, Multi-Dop X, szériaszám: MDX-1156) 2 MHz-es szondával történtek. Az áramlási paraméterek meghatározásához a szondát, a nyugalmi állapotban lévő beteg esetében, temporális kraniális ablakra helyeztük, így mérve mindkét oldali ACM-ben az átlagos áramlási sebességet (mean flow velocity/MFV) három különböző vizsgálati mélységeiben: 45, 50 és 55 mm. Az optimális akusztikus ablak azonosítása a megfelelő formájú pulzushullám regisztrálásával történt, melyet követően a betegeket 30 másodperces légzésvisszatartásra kértük. Az ACM sebességprofiljának jellemzésére, a légzésvisszatartásos index (breath holding index/BHI) kalkulálására, a légzésvisszatartás előtti (MFV baseline) és légzésvisszatartás végi (MFV end) átlagos áramlási sebességeket használtuk. A BHI-t az alábbi képlettel számítottuk ki:

$$\text{BHI} = [(\text{MFV end} - \text{MFV baseline}) / \text{MFV baseline}] \times 100 / \text{légzésvisszatartási idő (s)}.$$

Az így kapott %-os érték egészséges felnőttek esetében meghaladja a 30%-ot. A BHI 20 és 30% közötti értékei csökkent CVR -re utalnak, míg a 20% alatti BHI az agyi vazomotoros reaktivitás hiányát igazolja.

Perifériás idegvezetési vizsgálatok

Az alsó végtagi szenzoros neuronok működésének kvantitatív vizsgálata a nagylábujjak és hüvelykujjak CPT értékeinek Neurométeres[®] (NM-01/CPT; MSB-MET Kft., Walldorf, Németország) meghatározásával történt. A bőrfelszínre helyezett vezető géllal bevont elektródákon keresztül manuálisan a nagylábujjak (lumbális 5-ös (L5) ideg) és a hüvelykujjak (cervikális 6-os (C6) ideg) transzkután elektromos stimulációját idéztük elő; így a peroneális és a medianális idegek stimulálására 3 különböző frekvencián (2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz) került sor. Ezt követően a CPT értékek automatikus generálása érdekében a résztvevőket arra kértük, hogy nyomjanak meg egy gombot, amikor érzik az aktuális stimulust. Az átlagos CPT értékek a peroneális ideg esetében 2000 Hz-en $330 \pm 79,5$, 250 Hz-en $123 \pm 38,8$, és 5 Hz-en $76 \pm 31,9$; a medianális ideg esetében 2000 Hz-en $230 \pm 55,1$, 250 Hz-en $88,5 \pm 27,8$, és 5 Hz-en $47,5 \pm 18,8$ voltak.

A NP súlyosságát az alapján ítéltük meg, hogy az így kapott maximális CPT érték – szórásban (standard deviation/SD) kifejezve – mennyire tért el a mediántól.

A pácienseket három különböző csoportba soroltuk a CPT érték átlagértéktől való SD eltérése alapján. Azokat a betegeket, akiknek CPT értékei az $\text{átlag} \pm 2\text{SD}$ tartományon belül voltak, nem-

neuropátiásnak (nem-NP) tekintettük. Azok a páciensek, akiknek CPT értékei az átlag CPT+2 SD és a CPT+4 SD között voltak, az enyhe-neuropátia (enyhe-NP) alosztályába tartoztak. Végül azokat, akiknek CPT értékei az átlagot több mint 4 SD-vel meghaladták, vagy akik érzéketlenséget (rendkívül magas CPT) mutattak súlyos-neuropátiásnak (súlyos-NP) tekintettük.

Statisztika

Mivel számos paraméter nem normál eloszlást követett, így nem parametrikus Wilcoxon rank tesztet használtunk a csoportkülönbségek és Spearman korrelációs tesztet a paraméterpárok közötti monoton összefüggés vizsgálatára. A statisztikai elemzésekhez, táblázatok és ábrák készítéséhez az R szoftvert (verzió 4.3.2) használtuk.

EREDMÉNYEK

Betegek; Laboratóriumi paraméterek

A bevont betegek életkora mind a centrális, mind a perifériás vizsgálatok esetén 32 és 73 év között mozgott. A betegek két csoportját vizsgálva a főbb antropometriai jellemzők között nem volt szignifikáns különbség sem az életkor (*centrális mérés: $p = 0,47$; perifériás mérés: $p = 0,57$*), sem a nemek (*centrális mérés: $p = 0,15$; perifériás mérés: $p = 0,26$*) tekintetében. Az obese csoport esetében szignifikánsan magasabb BMI értékeket mértünk, mint a cukorbetegség körében (*centrális mérés: T2DM csoport: $33,57 \pm 5,86$, obese csoport: $38,07 \pm 6,06$; perifériás mérés: T2DM csoport: $32,95 \pm 5,10$, obese csoport: $38,81 \pm 6,08$; $p < 0,001$*). A betegek glükóz homeosztázisának értékelése során a két vizsgálati csoport között szignifikánsan eltértek az éhgyomri plazma glükóz koncentrációk (*centrális mérés: T2DM csoport: $8,86 \pm 3,14$, obese csoport: $5,45 \pm 0,55$; perifériás mérés: T2DM csoport: $8,97 \pm 3,41$, obese csoport: $5,44 \pm 0,52$; $p < 0,001$*) és a HbA1c értékek (*centrális mérés: T2DM csoport: $7,56 \pm 1,25$, obese csoport: $5,51 \pm 0,32$; perifériás mérés: T2DM csoport: $7,61 \pm 1,18$, obese csoport: $5,53 \pm 0,29$; $p < 0,001$*) is. Az átlag C-peptidszint szintén magasabbnak adódott, és a hiperinzulinémia is kifejezettebb volt az elhízott résztvevők körében ($p < 0,05$), mint a T2DM betegek esetében, bár az összefüggés erőssége a szérum inzulinértékek vonatkozásában a centrális mérések esetén a szignifikancia határ felett volt némileg ($p = 0,051$).

A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai

Keringési vizsgálatok

Csoport összehasonlítás során nem igazolódott szignifikáns különbség a cukorbetegség és az elhízottak CBF-je között ($p > 0,05$); azonban BHT alapú provokáció után az obese alcsoportban kifejezettebb véráramlás növekedést regisztráltunk. A T2DM betegekre szignifikánsan nagyobb maximális c-IMT értékek voltak jellemzők ($p < 0,05$). Ugyanakkor a csoportkülönbség az átlagos IMT értékek tekintetében csak megközelítette a statisztikai szignifikancia küszöböt ($p = 0,07$).

Az elvégzett korrelációs elemzések során szignifikáns pozitív összefüggést figyeltünk meg a BMI és a nyugalmi agyi perfúzió ($p < 0,005$, $\rho = 0,36$), valamint a BMI és a maximális ($\rho = 0,31$)/átlagos ($\rho = 0,29$) BHI értékek között. Ezzel ellentétben, negatív irányú volt a

korreláció a BMI és a maximális ($p < 0,01$)/átlagos ($p < 0,05$) IMT értékek viszonyában ($\rho = -0,27$ és $-0,23$ a maximális és átlagos IMT esetében). Mindemellett a BHI értékek az életkorral előrehaladtával szignifikáns mértékű csökkenést mutattak ($p < 0,005$, $\rho = -0,29$ és $\rho = -0,31$ a maximális és átlagos BHI esetében).

Szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a maximális ($\rho = 0,28$)/átlagos ($\rho = 0,27$) IMT és az intraabdominális viszcerális zsír mennyisége között ($p < 0,01$), míg a maximális ($\rho = -0,31$)/átlagos ($\rho = -0,29$) IMT értékek és a szubkután zsírszövet mennyisége negatívan korreláltak egymással ($p < 0,005$ és $p < 0,01$ a maximális és átlagos IMT esetében). Statisztikai szempontból különösen erős pozitív korreláció adódott az életkor és a maximális ($\rho = 0,46$)/átlagos ($\rho = 0,46$) IMT értékek között ($p < 0,001$).

Eredményeink BMI-függő hasi zsírtartalom növekedést mutattak mindkét alcsoportban, azaz minél magasabb volt a BMI, annál jelentősebb volt az abdominális zsír mennyisége. A BMI emelkedésével párhuzamosan ugyanakkor ez a növekedési ütem markánsabbnak adódott a szubkután zsírszövet mennyiségét illetően, a zsigeri zsírhoz képest ($\rho = 0,25$ és $\rho = 0,73$ a zsigeri és a szubkután zsír esetében).

Egyetlen vizsgált agyi perfúziós paraméter sem mutatott összefüggést a betegek nemével. Szignifikáns volt ugyanakkor a különbség a férfi/női nemű betegek IMT-je között; eszerint a férfiak magasabb IMT-vel rendelkeztek ($p < 0,005$).

Bár pozitív korrelációt észleltünk a nyugalmi [^{99m}Tc]Tc-HMPAO és a reaktív agyi perfúzió között ($p < 0,05$, $\rho = 0,26$), nem volt szignifikáns az összefüggés az agyi perfúzió és az IMT vonatkozásában.

Pozitív korreláció mutatkozott a C-peptidszintek és mind a nyugalmi ($p < 0,005$, $\rho = 0,31$), mind a provokáció után mért ($p < 0,005$, $\rho = 0,32$ és $\rho = 0,30$ a maximális és átlagos BHI esetében) agyi mikrocirkulációs értékek, valamint a C-peptid és a BMI ($p < 0,001$, $\rho = 0,38$) között. Ezzel szemben nem találtunk összefüggést az IMT adatok és a C-peptidszintek vonatkozásában ($p > 0,05$). Végül, nem igazolódott szignifikáns összefüggést a plazma glükóz, a HbA1c, valamint az inzulinszintek és a centrális mikrocirkuláció viszonyában ($p > 0,05$).

Idegi vezetékes tesztek

SPECT képalkotás és idegvezetési tesztek alapján nem észleltünk statisztikailag szignifikáns különbséget az agyi perfúzióban a NP három alcsoportja között ($p > 0,05$).

A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai

Perfúziós vizsgálatok

Az alsó végtagi SPECT vizsgálatok csoportösszehasonlítása során szignifikáns különbségeket igazoltunk a két vizsgálati populáció perifériás perfúziójában (SUV_{mean} bal láb: $0,53 \pm 0,11$ és $0,64 \pm 0,13$ a cukorbeteg és az elhízottak esetében; illetve SUV_{mean} jobb láb: $0,52 \pm 0,09$ és $0,6 \pm 0,13$ a cukorbeteg és az elhízottak esetében), mindkét oldalon magasabb értékeket jelezve az elhízottaknál, mint a cukorbetegéknél ($p < 0,001$ és $p < 0,005$ a bal és a jobb láb esetében).

A korrelációs elemzések során az alsó végtagi perfúzió pozitív összefüggést mutatott a BMI-vel ($p < 0,001$, $\rho = 0,44$), a C-peptid ($p < 0,05$, $\rho = 0,29$), valamint az inzulinértékekkel ($p < 0,01$, $\rho = 0,30$). Ezzel szemben a HbA_{1c} szintek negatívan korreláltak az alsó végtagok radiofarmakon felvételével ($p < 0,05$, $\rho = -0,24$). Bár a plazma glükóz koncentrációk is fordított arányban álltak az alsó végtag SUV értékeivel, ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,081$, $\rho = -0,21$).

Idegi vezetési tesztek

A fennálló metabolikus betegség típusától függetlenül, a Neurométer[®] vizsgálatok csoportösszehasonlításai szignifikáns különbségeket mutattak a NP altípusok perifériás mikrokeringésében. Az enyhe-NP alcsoport alsó végtagi SPECT eredményei szignifikánsan különböztek a nem-NP eredményeitől, azaz alacsonyabb SUV értékeket mértünk az enyhe-NP-s pácienseknél a szenzoros idegkárosodás nélküli egyénekhez képest. Érdekes módon, szignifikáns különbségeket találtunk az enyhe és a súlyos-NP alcsoportok SUV értékei között ($p < 0,05$), mely magasabbnak bizonyult a súlyos alcsoportban, az enyhe-NP csoporthoz képest. A súlyos-NP alcsoport SUV értékei alacsonyabbak voltak, mint a nem-NP alcsoporté ($p = 0,18$), jóllehet ez statisztikailag nem volt szignifikáns.

A C-peptidszintek változása hasonló tendenciát mutatott az alsó végtagi mikrocirkulációval. Az enyhe-NP csoportban szignifikánsan alacsonyabb C-peptidszinteket találtunk, mint a súlyos-NP-s betegek esetében ($p < 0,01$). A NP mentes páciensek C-peptidszintjei pedig az enyhe-NP

alcsoporthoz képest magasabbnak, míg a súlyos-NP-hez képest alacsonyabbnak adódtak, bár az utóbbi csoportkülönbségek a statisztikai szignifikancia határ alatt maradtak ($p = 0,078$, $p = 0,25$).

A különböző NP alcsoportok betegeit a metabolikus betegség típusai alapján is kategorizáltuk, melynek során szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az alsó végtagi mikrocirkulációban a cukorbeteg és az elhízottak között mind az enyhe, mind a súlyos-NP alcsoportokban ($p < 0,05$), az elhízott betegek jobb értékekkel rendelkeztek, mint a diabetesesek. További vizsgálati eredményünk volt, hogy a súlyos-NP-s elhízott betegek esetében szignifikánsan magasabb C-peptidszinteket mértünk, mint a cukorbeteg ugyanazon alcsoportjában ($p < 0,05$).

Az éhgyomri vércukor és a HbA1c szintek is szignifikáns különbségeket mutattak a NP alcsoportok összehasonlításakor ($p < 0,001$).

Nem igazolódott érdemi különbség a NP alcsoportok glükóz és HbA1c értékei között ($p > 0,05$). Továbbá ezen glikémiás indikátorok változásai nem követték ugyanazt a tendenciát, mint az alsó végtagi mikrocirkulációval kapcsolatos megfigyelések.

Végül, az alapparaméterekkel végzett korrelációs elemzések során nem találtunk életkorral összefüggő különbségeket a NP különböző súlyossági fokozatai szerint képzett alcsoportokon belül. A BMI esetében azonban, függetlenül a NP súlyosságától, szignifikáns volt a differencia az elhízott és a cukorbeteg résztvevők között ($p < 0,001$).

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt évek intenzív kutatómunkájának köszönhetően jelentős előrelépés történt a metabolikus betegségek és a mikrocirkulációs rendellenességek közötti összefüggések vizsgálatában, ugyanakkor e témakör számos aspektusa még mindig nem került kellően feltárássra. Figyelembe véve a T2DM és az elhízás kiemelkedően nagy és rohamosan növekvő előfordulási gyakoriságát, a kapcsolódó súlyos, életminőséget rontó, élettartamot rövidítő egészségügyi következményeket, ezen betegségek patofiziológiájának és mikrocirkulációs hatásainak részletes elemzése rendkívül fontos, a terület napjaink kutatásainak egyik fő prioritásává vált.

Vizsgálataink során átfogó megközelítést alkalmaztunk annak érdekében, hogy különféle diagnosztikai módszerekkel mélyreható betekintést nyerjünk a metabolikus betegségekben szenvedő egyének mikrokeringésének változásaiba. Vizsgálataink célja volt a T2DM-es betegek és elhízott egyének centrális és perifériás mikrovaszkuláris mintázatainak feltérképezése és összehasonlítása, valamint ezen mintázatok kapcsolatainak feltárása a perifériás idegfunkciókkal, a betegek glikémiás állapotával és a különböző antropometriai paramétereikkel.

A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai

Vizsgálati eredményeink alapján először csoportösszehasonlítást végeztünk, melynek során agyi SPECT képalkotással nem találtunk szignifikáns különbséget az elhízott és a T2DM-es csoport globális és féltekei cerebrális perfúziója között. Jóllehet a háttér teljes feltárása még várat magára, de feltételezzük, hogy a különbség hiányát a vizsgálatban résztvevő T2DM-es betegek szorosabb diabetológiai gondozása, a hiperglikémiás periódusok számának minimalizálása és ezen keresztül a kóros agyi perfúziós változások prevenciója okozhatta. *Képes és munkatársai*, eredményeinkkel ellentétben, perfúziós különbséget észleltek a T2DM-es és elhízott egyének között [99mTc]Tc-HMPAO SPECT segítségével, bár e különbség csupán egy agyi régiót, az inzula területét érintette. Tény, hogy ők regionális perfúziót értékelték, míg mi globális mintázatot elemeztük. Jóllehet a cukorbeteg és elhízott egyének agyi perfúziójának összehasonlításával viszonylag kevés szakirodalmi adat foglalkozik, a metabolikus betegségek CBF vizsgálatát illetően azért már jelentősebb számban állnak rendelkezésünkre kutatási eredmények. *Birdsill és munkatársai* metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetében a kontrollcsoportéhoz képest 15%-kal alacsonyabb kortikális

véráramlást regisztráltak. *Cui és kollégái* pedig a T2DM-es betegek hátsó cinguláris kéregében, prekuneuszában és kétoldali okcipitális lebenyében mértek csökkent CBF-et. A rendelkezésre álló szakirodalom és jelenlegi vizsgálataink közötti eltérések egyik lehetséges magyarázata, hogy utóbbi két szerző (*Birdsill és Cui*) a T2DM-ben szenvedő betegek agyi perfúzióját egészséges referenciacsoporttal vetette össze, vizsgálatunkban azonban metabolikus betegségmentes kontrollcsoport nem szerepelt. Emellett nem áll rendelkezésünkre pontos információ arról, hogy az általunk T2DM-mel párhuzamban vizsgált elhízott betegek esetében az obezitás önmagában milyen mértékben okoz károsodást az agyi mikrokeringésben.

Egészséges alanyokat vizsgálva *Willeumier és munkacsoportja* magasabb BMI értékek mellett csökkenő regionális CBF-et talált számos Brodmann-áreában illetve a prefrontális kéregben. Ehhez hasonló kutatási eredmény volt, melyben *Képes és társai* az agytörzsben mutattak ki nagyobb BMI-hez társultan hipoperfúziót, és hozták ezt összefüggésbe olyan elhízással kapcsolatos patofiziológiai folyamatokkal, mint a leptin rezisztencia vagy az inzulinjelátvitel zavara. *Káplár és munkatársai* korábbi közleményében pedig azt igazolták, hogy T2DM-ben a frontális kéreg keringése nagyobb mértékben csökken, mint T1DM-ben.

Az elhízott betegcsoport T2DM-eshez képest mutatott jobb CVR-je, valamint alacsonyabb maximális IMT értékei alapján arra következtettünk, hogy a diabeteses betegek érkárosodása kifejezettebb. Bár a nyugalmi agyi perfúzióban nem mutatható ki különbség a két csoport között, a fokozott keringési igényt a cukorbeteg erek funkcionális károsodásukból adódóan nem tudják biztosítani, valamint a szubklinikus atherosclerotikus kórfolyamatok is kifejezettebbek az utóbbi betegcsoportban. Eredményeinkkel összhangban *Tchistiakova és munkatársai* vizsgálatai is megerősítették a cukorbeteg hipertóniásokkal szemben észlelt rosszabb cerebrovaszkuláris reaktivitását. További hasonlóság igazolódott vizsgálati eredményeinkkel *Novak és munkatársai* egy tanulmányában, amely T2DM-es betegeket hasonlított össze egészséges kontrollokkal. Méréseik alapján utóbbi betegcsoportban csökkent átlagos agyi véráramlási sebességet/térfogatot és csökkent szén-dioxid belégzési reaktivitást mutattak ki. Bár a jelen tanulmányunktól eltérően acetazolamid provokáció után végezték a glükóz homeosztázis zavarával küzdő alanyok cerebrális vaszkuláris autoregulációjának értékelését, *Selvarajah és társai* jelentősen alacsonyabb vazoreaktivitást állapítottak meg a kontroll csoporthoz képest T2DM-es és csökkent glükóz toleranciájú (impaired glucose tolerance/IGT) betegek arteria carotis communisában.

Végül betegeinket a perifériás neuropátia súlyossága szerint csoportosítva, az egyes alcsoportok (NP nélküli, enyhe-NP és súlyos-NP) között nem mutatkozott különbség az agyi perfúzióban. Ez arra enged következtetni, hogy a centrális perfúzió független a perifériás NP-tól.

A részletes korrelációs elemzéseink alapján, *Képes és munkatársai* méréseihez hasonlóan, a BMI pozitív összefüggést mutatott a nyugalmi agyi perfúzióval, valamint a BHI-val, míg szignifikáns negatív korrelációt állapítottunk meg a BMI és az IMT között. Meglepő módon ezek az eredmények akár azt is sugallhatják, hogy metabolikus rendellenességekkel küzdő betegcsoportban a BMI növekedése „paradox módon” pozitív hatással lehet az agyi reaktivitásra és a carotis IMT-re. A BMI és IMT közötti negatív összefüggést véleményünk szerint az magyarázza, hogy a diabetesben érvényesülő kockázati tényezők (ide sorolva magát a cukorbetegséget is) erősebbek, mint az elhízásban fennállók. Ennek eredményeként a diabeteses csoport ér-jellemzői (mint az IMT) rosszabbak, ugyanakkor az obezitás csoport BMI értéke szignifikánsan nagyobb és ez érthetően inverz összefüggést eredményez. A BMI és agyi perfúzió, valamint BMI és BHI között tapasztalt pozitív összefüggés hátterében pedig a C-peptid szerepe a döntő, melynek szintje obezitásban emelkedettebb, mint diabetesesekben. (A jelenség részletes magyarázatát a perifériás keringést tárgyaló részben ismertetjük.) Eredményeink ebből adódóan látszólag ellentmondanak a jelenleg rendelkezésre álló BMI és IMT viszonyát vizsgáló kutatási adatoknak. *Liu és munkatársai* vizsgálati eredményei megállapították, hogy CVD-ben szenvedő betegek esetében a BMI pozitívan korrelál az IMT-vel, míg *Rodríguez-Flores és kollégái* tanulmányában a BMI negatív összefüggést mutatott a CVR-rel. Normál testsúlyú és elhízott nem diabeteses, nem hipertóniás betegek vazomotoros reaktivitásának összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb BHI-t találtak az elhízott csoportban a kontrollokhoz viszonyítva. Bár aktuális kutatási eredményeinket nehéz közvetlenül összevetnünk *Rodríguez-Flores és munkatársai* eredményeivel az egészséges kontrollcsoport hiánya miatt, az ellentmondó adatokat a fentebb említettek mellett a vizsgálati alanyok eltérő számával, különböző beteg összetétellel, valamint a BHI meghatározására alkalmazott módszerek különbségeivel magyarázzuk. Eredményeinkkel ellentétben *Sugiura és társai* kutatásában, melyben egészséges, CVD mentes egyén esetén végeztek vizsgálatot az elhízással kapcsolatos antropometriai paraméterek és a szubklinikus atherosclerosis viszonyáról, szintén pozitív korrelációt ($\rho = 0,170$) találtak a BMI és az átlagos carotis IMT között.

A BMI-vel kapcsolatos összefüggések mélyrehatóbb megértése érdekében a vizsgálati alanyaink esetében alacsony dóziszú CT-vel mértük a vizszerális és szubkután hasi zsír eloszlási mintázatot. Ennek segítségével megállapítottuk, hogy az általunk vizsgált betegcsoportokban a szubkután és vizszerális zsírtömeg felszaporodása a BMI növekedésével nem arányosan zajlik. Az anyagcsere folyamatok szempontjából „semleges” szubkután zsírszövet nagyobb arányban növekszik a metabolikus és atherosclerotikus kórképek fokozott kockázatát jelentő zsigeri zsírszövettel szemben. Esetükben ez is alátámaszthatja a vizsgálat során észlelt kedvezőtlen agyi keringési paramétereket. A zsírszöveti megoszlással kapcsolatos vizsgálataink eredményei csak részben álltak összhangban *Liu és munkatársai* korábbi tanulmányával, melyben CVD mentes egyének esetében pozitív összefüggést találtak az IMT és mind a vizszerális, mind a szubkután típusú zsírszövet mennyisége között.

Méréseink alapján megállapítottuk, hogy az előrehaladott életkor az agyi keringési paramétereket rendkívül nagy mértékben és a várakozásoknak megfelelően kedvezőtlenül befolyásolja; nemcsak a CVR csökkenésének, hanem a c-IMT növekedésének is kockázati tényezője. Eredményeinkkel összhangban *Ko és munkatársai* kritikusan elhízott felnőtt csoportban erős összefüggést találtak az életkor előrehaladása és az IMT kóros irányú eltérése között. Egészséges önkéntesek DUS-os eredményeinek értékelése során *Zavoreo és Demarin* előrehaladottabb életkor mellett csökkenő BHI-t mért, mely eredmény szintén megfelelt aktuális megállapításainknak.

IMT mérési eredményeink alapján a férfi nem is növelheti a szubklinikus atherosclerosis kialakulásának valószínűségét; míg az egyéb vizsgált cerebrális keringési paraméterek (nyugalmi CBF és CVR) tekintetében nem mutatkozott nemek közti különbség. Ez a megfigyelés összecsengett *van Qu és társai* eredményeivel, akik szintén jelentősen magasabb IMT értékeket mutattak ki férfiakban a nőkhöz viszonyítva. Eredményeinkkel megegyezően, *Catafau és munkatársai* [^{99m}Tc]Tc-HMPAO tanulmányában a vizsgálati alany neme nem befolyásolta a fiatal és idősebb alanyok regionális CBF-jét sem; azonban bizonyos agyi területeken, ideértve a bal frontális lebenyt és a bal temporális lebeny hátsó régióját, hipoperfúziót észleltek az idősebb csoportban.

A vizsgált paraméterek közül a C-peptidszintek pozitív korrelációja, amely mind a nyugalmi, mind a provokáció utáni agyi perfúzióval kimutatható volt, e fehérje centrális mikrovaskuláris funkciók megőrzéséhez/javításához nyújtott egyedi hozzájárulását hangsúlyozza. Míg tanulmányunkban a C-peptidszint az agyi vérátáramlás mértékével mutatott korrelációt, *Kim és*

munkatársai vizsgálatában a T2DM-es betegek bazális C-peptidszintje az IMT-vel állt pozitív összefüggésben. Az utóbbi jelenség valószínűleg az inzulinrezisztencia állapotában megemelkedett inzulinszint következménye, amely a C-peptiddel együtt fokozottan termelődve hozzájárulhat a sejtproliferációhoz és a nagyerek érlelmeszesedéséhez. Továbbá érdemes kiemelni, hogy utóbbi tanulmányban olyan betegek szerepeltek, akikre magasabb C-peptidszintek, hosszabb betegség-tartam, valamint kedvezőtlenebb szénhidrát-anyagszer-állapot volt jellemző a jelen tanulmányunkban vizsgált páciensekhez képest.

A klinikumban legelterjedtebben használt, a cukorháztartás állapotát jellemző mutatók, úgymint az éhgyomri plazma vércukorszint, valamint HbA1c és a CBF között viszont, a várakozásokkal ellentétben, érdemi negatív korrelációt kimutatnunk nem sikerült. Ezt elsősorban a vizsgálatba bevont betegek hatékony antidiabetikus kezelésének és kedvező glikémiás paramétereinek tulajdonítjuk.

A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai

A alsó végtagokon [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT-tel végzett mikrocirkulációs vizsgálatok során csoport összehasonlítással kapott eredmény szerint a cukorbeteg alsó végtagi perfúziója szignifikánsan csökkent az elhízottakhoz képest, ami a T2DM-hez kapcsolódó nagyobb mértékű mikrovaskuláris károsodást jelzi. A jelenség hátterében minden bizonnyal a diabetest kísérő fokozott vaszkuláris kockázat áll. (Megjegyzendő, hogy míg a fentebb részletezettek szerint az agyi keringést illetően a diabetesben fennálló fokozott kockázat/károsodás miatt ezen betegek CVR-je csökkent, a lábperfúzió kapcsán már nyugalmi állapotban is kimutatható a mikrocirkuláció zavara.)

Korlátozott számban állnak rendelkezésünkre olyan irodalmi adatok, melyek a perifériás mikrocirkulációt vizsgálták diabeteses betegekben. Beszámoltak néhány esetről, melyek során az alsó végtagi keringés feltérképezésére PAD-ban használtak nukleáris medicina technikákat, *Képes és munkatársai* pedig „proof-of-concept” tanulmányukban [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT módszert alkalmaztak ilyen célokra. Korábbi megállapítások szerint emellett az MRI, a boka-kar index vagy a transzkután szöveti parciális oxigén nyomás mérése is megfelelő, nem-izotóp diagnosztikai módszerek a betegséghez kapcsolódó érkárosodások értékelésében. MRI alkalmazásával *Zheng és munkatársai* csökkent perifériás véráramlást igazoltak diabetesben, azonban ellentétben aktuális vizsgálatunkkal, ezt egészséges kontrollcsoport bevonásával tették. Nem-invazív angiológiai/mikroreológiai tesztek rosszabb perfúziós

paramétereket mutattak ki előrehaladottabb stádiumú, kifejezettebb perifériás keringési elégtelenség tüneteivel rendelkező cukorbeteg esetében, mint enyhébb panaszok mellett. Bár ezeknek a tanulmányoknak az eredményei átfedést mutatnak a mieinkkel, a betegpopulációk és az alkalmazott módszerek közötti különbségek miatt a közvetlen összehasonlítások nehézkesek. Ráadásul a mi eredményeinkkel ellentmondó, digitális fotopletizmográfias eredmények, amelyek kifejezettebb perifériás mikrocirkulációt/véráramlást mutattak T2DM-ben egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, a hosszútávú következtetések levonásához megfelelő módszertan optimalizálásának kritikus fontosságára is felhívják a figyelmet.

Vizsgálatunkban az alsó végtagi SPECT adatokat a glikémiás paraméterekkel és a C-peptidszinttel is összevetettük. Szakirodalmi adatok áttekintése után megállapítottuk, hogy tanulmányunk az első, amely a C-peptidszintek és a perifériás perfúziós paraméterek közötti összefüggést direkt módon tárgyalja. A korrelációs elemzések során az alsó végtagi perfúzió C-peptidszinttel mutatott pozitív összefüggése alapján feltételezhető, hogy e fehérje a metabolikus diszfunkció által kiváltott perifériás vaszkulopátia enyhítésében szerepet játszhat. Aktuális kutatásunkban erre vonatkozó patofiziológiai vizsgálatok nem történtek, de a szakirodalom számos ponton megerősíti a C-peptid mikrovaszkulaturára gyakorolt kedvező hatását, ideértve az eNOS stimulációját, a vörösvértestek deformabilitásának fokozását, vagy a gyulladáscsökkentő és antiapoptotikus hatásait.

Bár a plazma inzulinszintek és az alsó végtagi perfúzió között pozitív korrelációt találtunk, ebből érdemi klinikai következtetések levonása nem lehetséges, mivel a reguláris inzulinterápiában részesülő betegek a vizsgálatainkból nem lettek kizárva. Korábbi eredményekkel összhangban a HbA1c és az éhgyomri glükózszenvek negatív korrelációt mutattak az alsó végtagok perfúziójával, mely szemben az agyi keringés kiváló alkalmazkodó képességével, a perifériás mikrokeringés hiperglikémia és a szisztémás „metabolikus gyulladás” iránti érzékenységére utal.

Munkánk során a perifériás perfúziós mintázatokat a metabolikus betegségekhez kapcsolódó neuropátia súlyosságával összefüggésben is vizsgáltuk, mely megközelítés egyedülálló a szakirodalomban, korábban hasonló aspektusú eredményt nem publikáltak. Méréseink szerint, logikusan várható módon, az enyhe-NP csoportban szignifikánsan csökkent perifériás perfúziót mértünk a neuropátia mentes betegekhez képest. Meglepő eredmény volt azonban, hogy javuló perfúziós paramétereket regisztráltunk a neuropátia további súlyosbodásával (enyhe/súlyos-NP), valamint a C-peptidszint és az SUV adatok változásai hasonló U-alakú tendenciát

mutatnak a különböző neuropátia alcsoportokban is. Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy a C-peptid perifériás mikrocirkulációra gyakorolt hatása, a C-peptidszint és a mikrocirkuláció között fennálló pozitív korreláció magyarázzák az általunk tapasztalt perifériás perfúziós mintázatot. Így érthető az a „paradoxnak tűnő” jelenség, hogy magasabb C-peptid értékeknek köszönhetően a súlyos NP-s betegek alsó végtagi perfúziós mutatói kedvezőbbek, mint az enyhe-NP-sak eredményei. Hasonlóképp, a neuropátia mentes betegek súlyos-NP csoporthoz képest megfigyelhető közel azonos perfúzióját is az előbbi csoport alacsonyabb C-peptidszintjei magyarázhatják. Vizsgálataink során az egyes NP alcsoportokon belül az elhízott betegek jobb alsó végtagi SPECT perfúziós mutatói a T2DM-ben szenvedő betegekkel összehasonlítva szintén a magasabb C-peptidszintekkel hozhatók összefüggésbe.

Eredményeink összességében a C-peptid mikrovaszkuláris funkciókra kifejtett pozitív biológiai hatásának bizonyítékai – korábbi kutatási adatokkal összecsengően – arra utalnak, hogy a C-peptid jelentős védőhatást fejt ki a perifériás mikrovaszkuláris funkciókra metabolikus betegségekben.

Ellentétben a C-peptiddel, az egyéb vizsgált glikémiás mutatók (glükóz, HbA1c) nem követték az előzőekben említett U-alakú mintázatot, illetve nem volt szignifikáns a különbség a három neuropátia alcsoport értékei között. Azokkal az irodalmi adatokkal összhangban, amelyek szerint a NP kialakulását nem feltétlenül/kizárólag a glikémiás kontroll határozza meg, eredményeink abba az irányba mutatnak, hogy függetlenül a vércukorszinttől és a kapcsolódó egyéb glikémiás markerektől, a C-peptid kedvező hatást gyakorol a mikrovaszkuláris szabályozásra. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy kutatásunkban az érintett vizsgálati populáció a glükóz homeosztázis elfogadható tartományon belül tartása érdekében rendszeres orvosi ellenőrzés alatt állt, mely befolyásolhatta a korrelációs tesztek eredményeit. Vizsgálati eredményeink azt a nézetet támogatják, miszerint az elhízáshoz, illetve a T2DM-hez társuló PNP patofiziológiája egymástól eltérő. Cukorbetegség esetén elsősorban a vaszkuláris tényezők a NP fő meghatározói, míg obezításban a metabolikus aspektusok tűnnek dominánsnak.

Habár meglehetősen kevés publikáció foglalkozik a NP és a mikrocirkuláció viszonyával, érdemes megemlíteni *Tomesová és munkatársainak* miénkhez hasonló megállapításait, amelyek a diabeteses neuropátiában károsodott mikrovaszkuláris reaktivitást jeleztek. Ezzel szemben *Képes és kollégái* vizsgálataikban nem tapasztaltak összefüggést a különböző frekvenciákon mért CPT értékek és az alsó végtagok perfúziója között T2DM-es és elhízott betegek esetében. Kutatásuk során továbbá a HbA1c szintek is szignifikáns pozitív korrelációt

mutattak az idegvezetési funkciókkal cukorbetegségben, ami szintén ellentmond jelenlegi eredményeinknek, fontos azonban, hogy esetükben az elemzések függetlenek voltak a neuropátia súlyosságától, továbbá ők az egyes frekvenciákon tapasztalt értékekkel számoltak, míg mi a középértéktől való eltérés alapján képzett, pontrendszer alapú összehasonlítást alkalmaztunk.

Konklúzió – kitekintés

Tudományos értekezésem átfogó elemzést nyújt a T2DM és az elhízás mikrocirkulációra, valamint perifériás idegfunkciókra gyakorolt hatásairól. A centrális és perifériás mikrokeringés, a C-peptidszintek és a PNP súlyossága közötti összefüggések, amelyeket elsőként publikáltunk a szakirodalomban, erős és tudományosan megalapozott bizonyítékul szolgálnak e fehérje metabolikus betegségekhez társult mikrocirkulációs szövődményekkel szemben betöltött védő szerepére. A BMI és a hasi zsírszövet eloszlására vonatkozó összefüggések kiemelik az antropometriai paraméterek rendszeres monitorozásának klinikai fontosságát a betegkövetés során. Ugyanakkor a testtömeg növekedése és az agyi perfúziós paraméterek közötti korreláció mélyebb értelmezése további kutatásokat igényel.

Vizsgálataink jelentős mértékben bővítették ismereteinket a T2DM/elhízás és az agyi, valamint az alsó végtagi mikrocirkulációs károsodások közötti összefüggésekről, melyeket mind a betegségekhez kapcsolódó vaszkuláris kockázat csökkentésében, mind a demencia kialakulásának megelőzésében a későbbiekben hasznosak lehetnek. A jelen tanulmányból származó eredmények alapot teremthetnek új terápiás célpontok, célzott gyógyszeres kezelési lehetőségek kidolgozására, amelyek végső célként a személyre szabott betegellátást segíthetik.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A centrális keringési paraméterek többváltozós/többszemponstú összehasonlítása során (nyugalmi és légzésvisszatartásos provokáció utáni agyi perfúzió, valamint c-IMT mérés) megállapítottuk, hogy míg a két betegcsoport (2-es típusú diabetes mellitus és elhízás) között nyugalmi állapotban nem mutatható ki különbség a globális agyi perfúziós mintázatok terén, provokáció hatására a diabetesesek BHI értéke szignifikánsan alacsonyabb az elhízottakhoz képest, ami a diabeteses betegek agyi ereinek funkcionális károsodását jelzi, emellett IMT értékük is nagyobb.
2. Novum megállapításunk szerint e metabolikus betegségben szenvedőkben a BMI növekedésével egyidejűleg „paradox módon javult” az agyi reaktivitás és csökkent az IMT. Az ellentmondásosnak tűnő összefüggések valószínű okaként az abdominális zsír eloszlását (a BMI növekedésével párhuzamosan a metabolikusan semleges szubkután zsír mennyisége nagyobb arányban nő), valamint IMT kapcsán az obezitás csoport szignifikánsan nagyobb BMI értékét, továbbá az agyi reaktivitásra vonatkozóan a mikrokeringés C-peptidszinttel való összefüggését tartjuk valószínűnek.
3. A C-peptidet a perifériás és centrális mikrocirkulációs eltérésekkel szembeni protektív faktorként azonosítottuk T2DM-ben és obezitásban. Ezt igazolta a BMI-vel emelkedő plazma kontrakciója és mind a centrális, mind a perifériás perfúzióval mutatott szignifikáns pozitív korrelációja. Jelenlegi vizsgálatainkban valójában a nagyobb BMI mellett észlelt jobb központi idegrendszeri perfúziós értékek is (a hasi zsír eloszlása mellett) a testsúly növekedéshez társultan emelkedő C-peptidszintek agyi keringésre gyakorolt jótékony hatásának voltak köszönhetőek.
4. Tudományos szempontból is kiemelkedő jelentőségű kutatási eredményünk volt az általunk elsőként igazolt szoros, komplex kapcsolat az alsó végtagi mikrocirkuláció, a perifériás neuropátia súlyossága és a C-peptidszintek között. Megállapítottuk, hogy az enyhe neuropátiás betegek mikrocirkulációja szignifikánsan csökkent a nem neuropátiásokhoz képest, míg a neuropátia súlyosabb eseteiben a perfúzió kisebb fokú, nem szignifikáns romlását mutattunk ki, melyet a magasabb C-peptid értékekkel magyaráztunk. Ez az eredmény hangsúlyozza a C-peptid szerepét a mikrokeringés megőrzésében súlyos neuropátia fennállása esetén.
5. A súlyos neuropátiás esetek diabeteses és obezitás alcsoportjait vizsgálva az elhízott betegek mikrocirkulációja – magasabb C-peptidszintjeiknek köszönhetően – kedvezőbbnek

bizonyult, mint a cukorbetegéké. Ez a felismerés a neuropátia kialakulására vonatkozó azon nézetet erősíti, miszerint obezításban elsősorban a metabolikus és nem a vaszkuláris tényezőknek tulajdonítható elsődleges szerep.

6. Kutatásunk egyik központi kérdésére válaszolva állapítottuk meg, hogy a centrális keringés és a perifériás neuropátia súlyossága között nincs összefüggés; ebben a tekintetben a perifériás változások megelőzik a centrális eltéréseket.
7. Igazoltuk, hogy a perifériás mikrocirkuláció és a konvencionális glikémiás paraméterek (éhszervi plazma glükóz és HbA1c) között fennálló negatív korreláció a centrális keringést (feltehetően központi idegrendszeri védő mechanizmusoknak köszönhetően) nem érinti.
8. Végül kutatásaink újdonságot jelentettek a betegpopuláció összetételében egyes antropometriai paraméterek és a centrális keringés összefüggéseinek vizsgálatát illetően. Megállapítottuk, hogy egészséges/más alapbetegségben szenvedő betegcsoportokhoz hasonlóan (célzott vizsgálat csak kritikusan elhízott betegeken történt ezidáig) metabolikus betegségek (T2DM és obezitás) fennállása esetén az életkor előrehaladta erős kockázati tényező; az életkor növekedésével párhuzamosan a BHI beszűkülését és az IMT romlását tapasztaltuk. Kimutattuk továbbá, hogy a férfi nem csupán a korai atherosclerosis szempontjából kedvezőtlen, nem befolyásolja az egyéb vizsgált agyi perfúziós paramétereket.

ÖSSZEFOGLALÁS

A T2DM-hez és az obezitáshoz társuló mikrocirkulációs eltérések vizsgálata napjainkban kiemelt kutatási terület, tekintettel ezen betegségek széleskörű elterjedtségére és az általuk okozott súlyos egészségügyi szövődményekre.

Vizsgálatainkba metabolikus betegségben szenvedő (T2DM-es/elhízott, nem diabeteses) egyéneket vontunk be és hasonlítottuk össze, akiket emellett a PNP súlyossága alapján tovább csoportosítottuk (NP mentes/enyhe NP-s/súlyos NP-s betegek). Komplex vizsgálataink során izotópdiagnosztikai ([^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT) és Doppler-ultrahangos módszereket (BHI, c-IMT meghatározás) alkalmaztunk ezen betegek mikrovaskuláris mintázatainak feltérképezésére, valamint elemeztük a perifériás idegfunkciók, a glikémiás állapot és az antropometriai paraméterek hatásait. Kutatásunk központi kérdése volt, hogy a metabolikus betegségekhez társuló PNP-ben tapasztalt alsó végtagi mikrocirkulációs zavarokat kísérik-e centrális mikrokeringési változások.

Eredményeink számos ponton új perspektívát nyújtottak a vizsgált témakörben. Nyugalmi állapotban az agyi perfúzióban nem találtunk szignifikáns különbséget a T2DM-es és elhízott csoportok között. Ugyanakkor a BHT során a diabeteses betegek esetében kisebb mértékű véráramlás-növekedést észleltünk, mely e provokációs teszt által érzékenyebben detektálható, funkcionális központi keringési eltérések jelenlétére utal. Ezzel párhuzamosan a T2DM-es betegek perifériás mikrocirkulációja is szignifikánsan rosszabbnak bizonyult, és ez az állapot szoros korrelációt mutatott a glikémiás paraméterek romlásával.

Az antropometriai paraméterek vizsgálatakor az életkort – metabolikus betegségek fennállása esetén – a központi idegrendszeri vaszkuláris eltérések jelentős rizikótényezőjeként azonosítottuk. Továbbá megállapítottuk, hogy a centrális keringési paraméterek értékelésénél a BMI mellett kiemelt fontosságú a hasi zsír eloszlásának figyelembevétele.

Tudományos szempontból kiemelkedő megfigyelésünk az a komplex összefüggés, melyet a neuropátia mértéke, a perifériás mikrocirkuláció és a C-peptidszintek között azonosítottunk. Megfigyeléseink szerint a magasabb C-peptidszintek mind a centrális, mind a perifériás keringésre jótékony hatással vannak, mely kedvező hatással magyarázzuk a súlyos-NP-s és elhízott betegek viszonylag jobb perifériás keringési mutatóit.

Ellentétben a NP perifériás mikrocirkulációval kapott egyértelmű összefüggésével, nem sikerült közvetlen kapcsolatot kimutatni a központi idegrendszeri mikrocirkuláció és a perifériás neuropátia között. Ez a jelenség arra utal, hogy a perifériás neuropátiával összefüggésben kialakuló mikrokeringési eltéréseket nem követik/kísérik centrális mikrocirkulációs zavarok.

Összefoglalva, kutatásunk jelentős mértékben hozzájárul a metabolikus betegségek és a mikrocirkulációs károsodások, valamint a perifériás neuropátia közötti kapcsolatok mélyebb megértéséhez. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a hasi zsír eloszlásának figyelembevétele, a hagyományos BMI-alapú testsúlyértékelés mellett különösen fontos a vaszkuláris kockázatbecslésben. Emellett a C-peptid a mikrokeringésre, valamint a metabolikus folyamatokra gyakorolt hatása alapján új terápiás célpontot jelenthet a T2DM és az elhízás kezelésében, mind a kognitív hanyatlás, demencia, mind az alsó végtagi mikrocirkulációs zavarok megelőzését illetően, személyre szabott kezelési lehetőségeket kínálva a metabolikus betegségekkel élő betegek számára.



Nyilvántartási szám: DEENK/497/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Esze Regina
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Esze, R.**, Barna, S., Fülöp, P., Kempler, P., Mikó, M., Páll, D., Paragh, G., Somodi, S., Emri, M., Képes, Z., Garai, I., Káplár, M.: C-peptide: an essential ally in microvascular complications of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Diabetol Metab Syndr.* 16 (1), 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-024-01454-1>
IF: 3.4 (2023)
2. **Esze, R.**, Balkay, L., Barna, S., Egeresi, L., Emri, M., Páll, D., Paragh, G., Rajnai, L., Somodi, S., Képes, Z., Garai, I., Káplár, M.: Impact of Fat Distribution and Metabolic Diseases on Cerebral Microcirculation: a Multimodal Study on Type 2 Diabetic and Obese Patients. *J Clin Med.* 13 (10), 1-14, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13102900>
IF: 3 (2023)

További közlemények

3. Képes, Z., Péli-Szabó, J., Kálmán-Szabó, I., Sass, T., **Esze, R.**, Opposits, G., Jószai, I., Szikra, D. P., Fenyvesi, F., Hajdu, I., Trencsényi, G.: 52Mn-labelled Beta-cyclodextrin for Melanoma Imaging: a Proof-of-concept Preclinical Study. *In Vivo.* "Accepted by Publisher", 2024.
IF: 1.8 (2023)
4. Képes, Z., Arató, V. Z., Csikos, C., Hegedűs, É., **Esze, R.**, Nagy, T., Jószai, I., Emri, M., Kertész, I., Trencsényi, G.: In Vivo Evaluation of Brain [18F]F-FDG Uptake Pattern Under Different Anaesthesia Protocols. *In Vivo.* 38 (2), 587-597, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.13477>
IF: 1.8 (2023)





5. Képes, Z., Mikó, M., Kukuts, K., **Esze, R.**, Barna, S., Somodi, S., Káplár, M., Varga, J., Garai, I.:
Imaging with [99mTc]HMPAO - a novel perspective: investigation of [99mTc] HMPAO leg
muscle uptake in metabolic diseases.
Acta Radiol. 64 (1), 187-194, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/02841851211063601>
IF: 1.1
6. Képes, Z., Nagy, F., Budai, Á., Barna, S., **Esze, R.**, Somodi, S., Káplár, M., Garai, I., Varga, J.:
Age, BMI and diabetes as independent predictors of brain hypoperfusion.
Nucl Med Rev Cent East Eur. 24 (1), 11-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2021.0002>
7. Képes, Z., Aranyi, S. C., Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., Hascsi, Z., **Esze, R.**, Somodi, S.,
Káplár, M., Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Glucose-level dependent brain hypometabolism in
type 2 diabetes mellitus and obesity.
Eur. J. Hybrid Imaging. 5 (1), 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41824-021-00097-z>
8. Képes, Z., Aranyi, S. C., Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., **Esze, R.**, Somodi, S., Káplár, M.,
Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Homocysteine-related alterations of [18F]FDG brain pattern in
metabolic diseases.
Hell. J. Nucl. Med. 24 (3), 222-227, 2021.
IF: 1.146
9. Káplár, M., Sweni, S., Kulcsár, J., Coghi, B., **Esze, R.**, Somodi, S., Papp, M., Oláh, L., Magyar, M.
T., Szabó, K. J., Czuriga-Kovács, K. R., Hársfalvi, J., Paragh, G.: Mannose-binding lectin
levels and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients.
J. Diabetes Res. 2016 (8132925), 1-8, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8132925>
IF: 2.717
10. Miszti-Blasius, K., **Esze, R.**, Szegedi, I., Kiss, C., Kappelmayer, J.: Diagnosztikai lehetőségek
örökletes hemolitikus anémiákban.
Gyermekgyógyászat. 64 (5), 213-214, 2013.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,963

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):

6,4

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

Debrecen, 2024.10.01.



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, **Dr. Káplár Miklós Tanár Úrnak** az elkötelezett hozzáállásáért, mellyel a tudományos munka kezdetétől fogva támogatott. Kutatásom során midvégig mellettem állt és türelemmel, megértéssel segítette munkámat. Szakmai tudására és tanácsaira mindig számíthattam. Lehetőséget biztosított továbbá számomra számos hazai és nemzetközi konferencián való részvételre, amelyek révén tovább mélyíthettem szakmai ismereteimet. Köszönöm, hogy bizalommal fordulhattam Hozzá!

Hálás köszönet illeti **Dr. Garai Ildikó Tanárnőt** a kutatás kezdeményezéséért, valamint a teljes képalkotó háttér biztosításáért.

Köszönöm **Páll Dénes Professor Úrnak** a kutatási folyamat zökkenőmentes lebonyolításában és az irodalmi munka szakértői áttekintésében nyújtott értékes segítségét, valamint **Paragh György Professor Úrnak**, hogy az Anyagcsere Tanszék vezetőjeként jelentős mértékben támogatta kutatómunkámat.

Szeretném kifejezni baráti köszönetemet **Dr. Képes Zita Adjunktusnőnek** a klinikai és képalkotó háttér megszervezésében betöltött meghatározó szerepéért. A tudományos életben szerzett értékes tapasztalataival és tanácsaival folyamatosan segítette munkámat, melynek köszönhetően lehetőségem nyílt a kutatáshoz szükséges speciális ismeretek mélyítésére és bővítésére.

Köszönöm **Dr. Emri Miklós Docens Úrnak** a kutatási anyag statisztikai részének elkészítésében nyújtott segítségét, valamint a közlemények képanyagának előállításához adott támogatását.

Szeretném kifejezni köszönetemet **Kempler Péter Professor** és **Dr. Fülöp Péter Docens Uraknak** az irodalmi anyag szerkesztésében nyújtott értékes segítségükért, valamint **Dr. Somodi Sándor Docens Úrnak**, **Dr. Balkay László Tudományos Tanácsadó Úrnak**, **Dr. Barna Sándor Részlegvezető Főorvos Úrnak** és **Dr. Mikó Mártonnak** a kutatásban való aktív részvételükért.

Köszönöm továbbá **Dr. Szatmáriné Egeresi Lillának**, **Dr. Nagy Ferencnek** és **Borók Józsefné Téglás Ildikónak** a vizsgálatok technikai részleteiben nyújtott támogatásukat.

Köszönet illeti **családomat** és **barátaimat**, akik türelmesek voltak velem, és támogattak abban, hogy elérjem kitűzött céljaimat.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a **Belgyógyászati** és a **Nukleáris Medicina Intézet**, a **Scanomed Kft.**, valamint a **Neurológiai Klinika** korábbi és jelenlegi munkatársainak, hogy segítették kutatásom megvalósítását.