

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Esze Regina

**Agyi és perifériás mikrovaskuláris eltérések metabolikus
betegségekben**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Agyi és perifériás mikrovaskuláris eltérések metabolikus
betegségekben**

Dr. Esze Regina

Témavezető: Dr. Káplár Miklós



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1 BEVEZETÉS	8
1.1 Általános	8
1.2 Célkitűzések	10
2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS	12
2.1 Metabolikus betegségek (2-es típusú diabetes mellitus, obezitás)	12
2.1.1 Epidemiológia	12
2.1.2 Diagnosztikai kritériumok	13
2.1.3 Patofiziológiai áttekintés	14
2.2 Metabolikus betegségek mikrovaszkuláris szövődményei	17
2.2.1 Neurodegeneráció – centrális eltérések	17
2.2.2 Perifériás neuropátia	18
2.2.2.1 Epidemiológia	18
2.2.2.2 Patofiziológiai áttekintés	19
2.2.3 C-peptid – élettani hatások	23
2.2.4 Mikrovaszkuláris szövődmények diagnosztikája	25
2.2.4.1 Biomarkerek (plazmából)	25
2.2.4.2 Képfalkotó diagnosztika	27
2.2.4.2.1 Zsírszegmentálás CT-vel	27
2.2.4.2.2 Nukleáris medicina modalitások	28
2.2.4.2.2.1 Centrális mikrocirkuláció vizsgálata	28
2.2.4.2.2.2 Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata	29
2.2.4.2.3 Az agyi mikrocirkuláció vizsgálómódszerei (nem SPECT-alapú)	30
2.2.4.2.4 Doppler ultrahang vizsgálatok	32
2.2.4.2.4.1 Carotis intima-media vastagság (c-IMT)	32
2.2.4.2.4.2 Légzésvisszatartásos teszt (BHT)	33
2.2.4.2.5 Neurométer®	34
3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	36
3.1 Betegek	36
3.2 Antropometriai paraméterek	37
3.3 Laboratóriumi paraméterek	37
3.4 Az abdominális zsíreloszlás vizsgálata	37

3.5	Perfúziós vizsgálatok SPECT-tel.....	38
3.5.1	Perifériás perfúzió	38
3.5.2	Agyi perfúzió.....	39
3.6	Carotis intima-media vastagság (c-IMT).....	40
3.7	Cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) – légzésvisszatartásos teszt (BHT).....	41
3.8	Perifériás idegvezetési vizsgálatok.....	41
3.9	Statisztika.....	42
4	EREDMÉNYEK	43
4.1	Betegek; Laboratóriumi paraméterek	43
4.2	A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai	44
4.2.1	Keringési vizsgálatok	44
4.2.2	Idegi vezetékes tesztek	48
4.3	A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai.....	48
4.3.1	Perfúziós vizsgálatok.....	48
4.3.2	Idegi vezetékes tesztek	49
5	MEGBESZÉLÉS	53
5.1	Általános	53
5.2	A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai	53
5.3	A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai.....	57
5.4	Konklúzió – kitekintés.....	60
5.5	Új megállapítások	61
6	ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY	63
6.1	Magyar nyelvű	63
6.2	Angol nyelvű	65
7	IRODALOMJEGYZÉK	67
7.1	Hivatkozott közlemények jegyzéke	67
7.2	Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények listája	88
8	TÁRGYSZAVAK	90
9	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	91
10	FÜGGELÉK	93

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

[18F]FDG	[18F]fluorodezoxiglükóz
[99mTc]MDP	[99mTc]metilén-difoszfónát
[99mTc]Tc-HMPAO	Technécium-99m hexametilpropilén-amin oxime
ACM	arteria cerebri media
AD	Alzheimer betegség
ADA	American Diabetes Association
AGE	advanced glycation end product/előrehaladott glikációs végtermék
AMPK-alfa	adenozin-monofoszfát aktivált proteinkináz-alfa
Ang II	angiotenzin II
anti-GAD	anti-glutamát-dekarboxiláz
anti-IA2	anti-inzulinóma-antigén 2
anti-ZnT8	cink-transzporter 8 elleni antitest
ApoB	apolipoprotein B
ASL	artériás spinjelölés
ATP	adenozin-trifoszfát
Bcl-2	B sejtes limfóma 2
BHI	breath holding index/légzésvisszatartásos index
BHT	breath holding test/légzésvisszatartásos teszt
BMI	testtömeg-index
BOLD	blood oxygen level-dependent
C6	cervikális 6-os/nyaki 6-os
CBF	cerebral blood flow/agyi perfúzió
c-GMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
CO ₂	szén-dioxid
COX-2	ciklooxigenáz-2
C-peptid	connecting-peptid/összekötő fehérje
CPT	current perception threshold/aktuális érzékelési küszöb

CRP	C-reaktív protein
CT	Computed Tomography/komputer tomográfia
CUS	carotid ultrasonography/arteria carotis ultrahang
CV	cerebrovaszkuláris
CVD	cerebrovascular disorder/központi idegrendszeri ér betegség
CVR	cerebrovascular reserve/cerebrális vaszkuláris funkcionális tartalékkapacitás
DCCT/EDIC	The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
DCE-MRI	dinamikus kontrasztanyag-alapú MRI
DNS	dezoxiribonukleinsav
DOCT	dinamikus optikai koherencia tomográfia
DUS	Doppler ultrasonography/Doppler ultrahang
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eNOS	endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz
enyhe-NP	enyhe neuropátia
ET-1	endotelin-1
FFA	szabad zsírsav
fMRI	funkcionális MRI
HbA1c	glikált hemoglobin
HB-EGF	heparin-kötő epidermális növekedési faktor-szerű növekedési faktor
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
HU	Hounsfield unit/Hounsfield-egység
I-CAM	Intercellular Adhesion Molecule/intracelluláris adhéziós molekula
IDF	International Diabetes Federation
IGT	impaired glucose tolerance/csökkent glükóz tolerancia
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
IL-8	interleukin-8

IMT/c-IMT	(carotid-) intima- media thickness/(carotis-) intima-media vastagság
IR	inzulinrezisztencia
iv.	intravénás
IVM	intravitális mikroszkópia
L1	lumbális 1-es/ ágyéki 1-es
L5	lumbális 5-ös/ágyéki 5-ös
LADA	latent autoimmun diabetes in adults/felnőttek lappangó autoimmun diabete
LDF	lézer-Doppler áramlásmérés
MAPK	mitogén-aktivált protein kináz
MDT	Magyar Diabetes Társaság
MFV	mean flow velocity/átlagos áramlási sebesség
MFV baseline	légzésvisszatartás előtti átlagos áramlási sebesség
MFV end	légzésvisszatartás végi átlagos áramlási sebesség
MODY	maturity-onset diabetes of the young
MRI	Magnetic Resonance Imaging/mágneses rezonancia képalkotás
Na ⁺ /K ⁺ ATP-áz	a nátrium/kálium adenosin-trifoszfát
NAD(P)H	redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NAD ⁺	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NaF-KOx	nátrium-fluorid-kálium-oxalát
nem-NP	nem-neuropátia
NF-kappaB	nukleáris faktor-kappa B
NGF	nerve growth factor/idegi eredetű növekedési faktor
NO	nitrogén-monoxid
NP	neuropátia
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt
PAD	perifériás artériás érbetegség
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PARP	Poli(ADP-ribóz) polimeráz
PBR	perfundált határregió

PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography/pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia
PI3K	foszfoinozítid-3-kináz
PKC	protein kináz C
PNP	perifériás neuropátia
RAC-1	regulating cell migration
RAS	renin-angiotenzin rendszer
ROI	region of interest
ROS	reactive oxygen species/reaktív oxigén gyök
SAT	subcutaneous adipose tissue/szubkután zsír
SD	standard deviation/szórás
SDF	Sidestream Dark Field/oldalsó sötét mezős
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography/egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography/ egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás/komputer tomográfia
SRUI	szuperfelbontású ultrahang képalkotás
súlyos-NP	súlyos neuropátia
SUV _{mean}	standard uptake value mean/standardizált radiofarmakon felvétel értékek átlaga
SUV _{peak}	standard uptake value peak/csúcs standardizált felvételi érték
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
TCD	transzkraniális Doppler
TGF-béta	transzformáló növekedési faktor béta
TIA	átmeneti ischaemiás károsodás
TNF-alfa	tumor nekrosis faktor alfa
VAT	visceral adipose tissue/viszcerális típusú zsírszövet
V-CAM	Vascular Cell Adhesion Molecule/érsejt adhéziós molekula
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor/ér endotél eredetű növekedési faktor

VLDL	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
VMR	vazomotoros reaktivitás
VOI	volume of interest
WHO	World Health Organization
WHR	waist-hip ratio/derék-csípő arány

1 BEVEZETÉS

1.1 Általános

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 (1-6). A demenciához kötődő memóriazavarok, a gyengülő végrehajtó funkciók vagy akár a mindennapi tevékenységekben mutatkozó nehézségek jelentős életminőség romláshoz és csökkent várható élettartamhoz vezetnek (7-10). Az agyi keringési kórfolyamatok magas mortalitási mutatói, melyek epidemiológiai előrejelzések szerint várhatóan a következő években tovább emelkednek majd (11-13), hatalmas terhet rónak a társadalmakra, az egészségügyi struktúrára világszerte. Ennek fényében az érintett betegpopulációkban folyó ezirányú kutatások egyre kiemelkedőbb jelentőségűvé válnak (14-16).

Számos klinikai bizonyíték támasztja alá a CVD-k és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) illetve az elhízás közti szoros összefüggést (17-21). Mind a nem megfelelően kezelt T2DM, a következményes hiperglikémia, az isémiával kapcsolatos kóros cerebrovaszkuláris (CV) folyamatok (17,22), mind az obezitás igazoltan összefüggenek az agyi perfúziós rendellenességekkel (23). 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 (24-25).

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 (26-29). 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 (30-31). Más vizsgálatok a viscerális típusú zsírszövet (visceral adipose tissue/VAT) mennyiségének felszaporodását azonosították nem hagyományos kockázati tényezőként, a metabolikus és atherosclerotikus kórállapotok lehetséges kiváltójaként (32).

A metabolikus betegségekhez kapcsolódó szubklinikus agyi mikrovaszkuláris változások számos neuro-pszichiátriai kórkép potenciális indikátorai lehetnek, időben történő felismerésük tehát kulcsfontosságú (33). 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 (34-36). 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 (37-38), vagy egyes izomok mikrocirkulációjának vizsgálatát a csökkent perfúziót reprezentáló alacsonyabb izotópfelvétel igazolásán keresztül (39). 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) (40-41). 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 (42-44). 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 (42-44).

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 (45-48). 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 (49-50). Emellett a NP talaján kialakuló lábszárfekélyek felelősek a metabolikus betegségek miatti alsó végtagi amputációk jelentős hányadáért (51-52). 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 (53-56).

A képalkotás 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 (57). 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 (57-58).

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.

1.2 Célkitűzések

1. Dolgozatom alapját képező vizsgálataink célja a T2DM-ben szenvedő betegek és elhízottak centrális mikrocirkulációjának több perspektívából ([^{99m}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.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Metabolikus betegségek (2-es típusú diabetes mellitus, obezitás)

2.1.1 Epidemiológia

A T2DM és az elhízás prevalenciája is világszerte növekedést mutat, mely jelentős közegészségügyi kihívást jelent. E két betegség egymástól nem elválasztható, hiszen az elhízás a T2DM egyik fő kockázati tényezője, illetve a diabeteses betegek legnagyobb része elhízott. Tanulmányok kimutatták, hogy az elhízott egyéneknél tízszer nagyobb valószínűséggel alakul ki T2DM, mint a normál testsúlyúak esetében (59).

Az elhízottak aránya az elmúlt évtizedekben folyamatosan növekszik. A World Health Organization (WHO) adatai szerint az elhízás globális prevalenciája 1975 és 2016 között majdnem megháromszorozódott. 2016-ban több mint 1,9 milliárd felnőtt volt túlsúlyos, közülük több mint 650 millió elhízott (60). A T2DM globális előfordulási mutatói is aggasztó ütemben növekednek. Az International Diabetes Federation (IDF) 2021-es jelentése szerint körülbelül 537 millió felnőtt küzdött cukorbetegséggel, és ez a szám 2045-re várhatóan 783 millióra emelkedik (61). A T2DM az összes cukorbeteg 90-95%-át teszi ki.

E metabolikus betegségek gyakorisága ugyanakkor jelentős regionális eltéréseket mutat. Az Egyesült Államokban az egyik legmagasabb az elhízottak aránya a világon, ahol ez 2017-2018-ban a felnőtt lakosság 42,4%-át érintette (62), mellyel párhuzamosan a cukorbetegség prevalenciája körülbelül 10,5%-ra volt tehető (63). Egyes ázsiai országban annak ellenére, hogy az elhízottak aránya viszonylag alacsony, meglehetősen gyorsan növekszik a T2DM-es esetek száma, melyet genetikai hajlamosító tényezőkkel és urbanizációs hatásokkal magyaráznak (64). A társadalmi és a gazdasági tényezők is fontos szerepet játszanak az elhízás és a T2DM kialakulásában. Az alacsonyabb társadalmi státusz nagyobb arányban járul hozzá az elhízáshoz és a T2DM-hez, elsősorban a fejlett országokban. Ennek oka az egészséges ételmiszer, a fizikai aktivitási lehetőségek és az egészségügyi szolgáltatások korlátozott hozzáférhetősége (65). Ezzel szemben néhány fejlődő régióban pontosan a kedvező gazdasági helyzet az elhízás és a cukorbetegség fő kockázati tényezője az életmódbeli változások és az energiadús ételek fogyasztásának növekedése miatt.

E metabolikus betegségek összességében magasabb morbiditással/mortalitással és jelentős egészségügyi többletköltséggel járnak. „Epidémiaszerű” terjedésük leküzdésére átfogó közegészségügyi stratégiákra van szükség, beleértve az egészséges táplálkozás, a fizikai aktivitás, a korai szűrés és az oktatási programok előmozdítását is.

2.1.2 Diagnosztikai kritériumok

A T2DM diagnosztizálása meghatározott kritériumok alapján történik, amelyeket különböző nemzetközi szakmai szervezetek, mint az American Diabetes Association (ADA), az European Association for the Study of Diabetes (EASD), az IDF és a WHO dolgoznak ki. Magyarországon a Magyar Diabetes Társaság (MDT) szakmai irányelvei határozzák meg a terápiás és diagnosztikai iránymutatásokat. A jelen tudományos értekezésben kutatásunk betegbevonási időszakában érvényben lévő hazai szakmai irányelv diabetes mellitus diagnosztikai kritériumait részletezem (66).

Diabetes mellitus állapítható meg klasszikus tünetek jelenlétében, ha az éhgyomri vércukorszint (az utolsó étkezést követően minimum 10 órával) kóros, azaz értéke vénás plazmában, enzimatis módszerrel meghatározva eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket. Ugyanez vonatkozik arra az esetre is, ha étkezés után bármely időpontban mért (random) vércukorszint eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket.

Klasszikus tünetek hiányában a diabetes diagnózisa akkor állítható fel, ha az éhgyomri vércukorszint két különböző alkalommal mérve eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket; vagy ha orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) kapcsán az éhgyomri vércukor eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l és/vagy a 120 perces érték eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket. Továbbá, a standard módon mért HbA1c-érték $\geq 6,5\%$ is elegendő a diagnózis felállításához.

Fontos megjegyezni, hogy klasszikus tünetek hiányában a három módszer (éhgyomri vércukorérték, OGTT kapcsán a 0. és 120 percben mért vércukorszint, HbA1c) választási lehetőséget jelent. A mindennapi gyakorlatban az OGTT végzése vagy a HbA1c-mérés elterjedt/ajánlott. Klinikai tapasztalatok alapján az OGTT során diagnosztizált betegek száma körülbelül kétszer annyi, mint az éhgyomri érték által megállapított diabeteseseké, s e két populáció csak nagyjából 1/3 átfedést mutat.

Az elhízás és a túlsúly diagnosztizálása elsősorban a testtömeg-index (BMI) alapján történik, amely a testtömeg (kg) és a testmagasság (m²) arányaként számítható ki. A WHO által meghatározott kategóriák szerint a normál testsúlyú egyének BMI-je 18,5 és 24,9 között van, a túlsúlyosoké 25,0 és 29,9 közötti, míg az elhízás különböző fokozatai a következők (67): I. fokú elhízás: BMI 30,0 - 34,9; II. fokú elhízás: BMI 35,0 - 39,9; III. fokú/súlyos elhízás: BMI \geq 40,0.

Bár a BMI egy egyszerű és széles körben használt mérőszám, nem veszi ugyanakkor figyelembe a testzsír eloszlását és az izomtömeg arányát. Ezért a BMI mellett más antropometriai paraméterek is fontosak lehetnek, például a derék-csípő arány (waist-hip ratio/WHR) és a derékkörfogat. A férfiaknál a \geq 94 cm, nőknél a \geq 80 cm derékkörfogat már növeli a kardiovaszkuláris betegségek és a cukorbetegség kockázatát (67). Szintén fokozott szív-érrendszeri kockázatra utal, ha a derék-csípő arány a férfiaknál $>$ 0,90, a nőknél $>$ 0,85 (67).

2.1.3 Patofiziológiai áttekintés

A metabolikus betegségek hátterében összetett patofiziológiai tényezők állnak; az IR, az atherogén diszlipidémia, az endotélkárosodás, a hiperkoagulabilitás, a viszcerális típusú elhízás, a neurohormonális szabályozás zavarai, a hipertónia és a krónikus/szubklinikus gyulladás mind-mind szerepet játszanak kialakulásukban (68-71). Ezeket a környezeti és életmódbeli tényezők, mint a mozgásszegény életmód vagy a túlzott kalóriabevitel tovább potenciózzák. A leggyakoribb metabolikus betegségekben, az elhízásban és T2DM-ben számos ponton közös kórélettani tényezők figyelhetők meg, melyeket így dolgozatomban egységesen vizsgálók.

Az IR-ben csökkent glükóz tolerancia, a glükóz metabolizmusának lassulása figyelhető meg, amely nem megfelelő glükóz válaszreakcióval, emelkedett éhgyomri plazma glükózsintekkel jár együtt (72). Az inzulinválasz csökkenése az inzulinfüggő glükóz clearance redukciójához és az endogén glükóztermelés visszaszorításának gátlásához vezet (73-74). A hiperglikémia ellensúlyozására a hasnyálmirigy béta-sejtjei egy bizonyos pontig fokozott inzulintermeléssel reagálnak, a normoglikémia fenntartása érdekében hiperinzulinémia lép fel. Idővel a béta-sejtek kimerülnek, nem tudnak megfelelő mennyiségű inzulint termelni, amely tartós hiperglikémiát és végül T2DM-et eredményez (75). Molekuláris szinten az inzulin receptorhoz kötődését követően létrejövő tirozinfoszforiláció két folyamatot indít el: a foszfoinozítid-3-kináz (PI3K) és a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonalat. Inzulinrezisztencia esetén a PI3K

útvonal zavara endotél diszfunkcióhoz, csökkent glükózfelvételhez és végül vaszkuláris eltérésekhez vezet, miközben a MAPK útvonal érintetlen marad, fenntartva az érfali sejtek szignáljait és az endotelin-1 (ET-1) termelését (76-80). IR esetén az inzulin lipolízist gátló hatása is zavart szenved, amely a szérumban keringő szabad zsírsavak (FFA) mennyiségének növekedését eredményezi (81). Az emelkedett zsírsavszintek csökkentik az izom inzulin mediálta glükózfelvételét, lipotoxikus hatásuk miatt csökken a pankreász béta-sejtek inzulintermelése, miközben a máj glükoneogenezise és lipogenezise fokozódik.

Az IR atherogén jellegű diszlipidémiát provokál. A károsodott inzulinjelátvitel miatt fokozódik a lipolízis, ez növeli az FFA-k szintjét, amely a triglicerid és a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) termelésének szubsztrátja. Az IR gátolja az inzulin Apolipoprotein B (ApoB) degradáló hatását, ez szintén hozzájárul a VLDL szint növekedéséhez. Emellett az IR csökkenti a VLDL clearancért felelős lipoprotein lipáz enzim aktivitását (82). Ennek eredményeként hipertrigliceridémia alakul ki, mely atherosclerotikus vaszkuláris elváltozásokhoz vezethet.

A metabolikus betegségekben jelentkező endotél diszfunkció, a károsodott endotélfüggő vazodilatáció, a csökkent az artériás rugalmasság szintén növeli az atherosclerotikus kockázatot (83). A károsító tényezők közé tartoznak: az oxidatív stressz, a hiperglikémia, az előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end product/AGE), az FFA-k és számos gyulladáscsökkentő citokin/adipokin (84-88). A nitrogén-monoxid (NO) termelésének csökkenése és a reaktív oxigén gyök (reactive oxygen species/ROS) szint növekedése szintén hozzájárul az endotél károsodáshoz, mely végső soron a kísérbetegségek patofiziológiai alapját képezi.

A metabolikus betegségekben nagyobb mennyiségben megjelenő egyik legfontosabb prokoaguláns mediátor a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) a fibrinolízis zavarát okozza (89), emellett a fibrinogén, a VII-es és a VIII-as faktor szintje is megemelkedik, melyek a vér fokozott alvadékonyságának fenntartását szolgálják (71). E folyamatok mind a metabolikus betegségekhez társult kóros vaszkuláris események részei.

A metabolikusan aktív VAT számos proinflammatorikus és protrombotikus mediátort termel (glicerol, FFA, tumor nekrozis faktor alfa (TNF-alfa), interleukin-6 (IL-6), C-reaktív protein (CRP), PAI-1, és heparin-kötő epidermális növekedési faktor-szerű növekedési faktor (HB-EGF)), melyek simaizomsejt proliferációt és vaszkuláris remodellinget idéznek elő (90-91). Továbbá, e zsírszöveti produktumok az inzulin-szenzitivitással, az oxidatív stresszel, a

véralvadással és a gyulladással összefüggő folyamatokat is befolyásolnak (90,92-94). A zsírszöveti proinflammatorikus és trombogén faktorok termelésének hátterében a nem megfelelő vérellátás, a következményes szöveti hipoxia áll, mely zsírszöveti nekrozishoz és makrofág infiltrációhoz vezet (91).

A metabolikus betegségek kialakulásában számos neurohormonális mechanizmus és mediátor is szerepet játszik, ilyenek az adiponektin, a leptin és a renin-angiotenzin rendszer (RAS). A VAT felszaporodása az adiponektin szint csökkenése és leptin szint növelése irányában hat (90), amelyek a hipotalamikus központokon keresztül elsősorban az étvágy és energiabevitel szabályozásában játszanak szerepet (91). E két mediátor egymás kórélettani folyamatait befolyásolja, a leptin szintjének emelkedésével párhuzamosan a protektív hatású adiponektin szintje csökken. Az adiponektin a lipid és glükóz metabolizmus szabályozásán, az inzulinérzékenység fokozásán, a testsúly/étvágy befolyásolásán, valamint anti-inflammatorikus hatásokon keresztül védi a vaszkuláris rendszert (84,95).

A metabolikus betegségek kialakulása során a RAS aktiválódása is jellemző (90). A kumulálódó viscerális zsír egyrészt angiotenzin II-t (Ang II) termel (96), mely receptorához (AT1) kötődve aktiválja a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-oxidáz enzimet, ez ROS-ok termelését indukálja, mely molekuláris szinten proinflammatorikus állapothoz, endotélkárosodáshoz és fibroblaszt proliferációhoz vezet, növelve a kardiovaszkuláris kockázatot (90, 97-98). Az IR és hiperinzulinémia szimpatikus idegrendszeri aktivációt is okoz (99). Az adipociták aldoszteron termelésre is képesek, amely szintén hozzájárul a magasvérnyomás kialakulásához (100). Az IR indirekt hipertenzív hatása részben a megnövekedett FFA szint miatti vazokonstrikción, részben az inzulin vazodilatatív hatásának csökkenése révén érvényesül (101).

A metabolikus betegségek manifesztációjának egyik, és talán legmeghatározóbb háttérfolyamata a sokszor tartósan fennálló, szisztémás krónikus gyulladással járó állapot, mely mind elhízásban, mind T2DM-ben jelen van (90) és szerepet játszik azokban a mikroerek szintjén bekövetkező változásokban, amelyek kardio- és cerebrovaszkuláris betegségekhez vezetnek. A legismertebb/legelterjedtebben használt gyulladással járó markerek a TNF-alfa, az IL-6 és a CRP (90). A zsírszöveti makrofágok által termelt TNF-alfa csökkenti az adipociták inzulinérzékenységét és növeli a FFA-k szintjét (91,102). Az IL-6 fokozza a máj CRP termelését, amely jól korrelál obezitásban/diabetesben a kardiovaszkuláris betegségek kockázatával (103-104). Az IL-6 továbbá rontja az inzulinszenzitivitást is (105). Egyes

tanulmányok a TNF-alfa és IL-6 szintjének emelkedését összefüggésbe hozták az elhízással és IR-val (90,106). A fenti markerek rutin diagnosztikai alkalmazása a prevenció, az időben történő terápiás beavatkozások, a betegkövetés folyamatát segíthetik.

2.2 Metabolikus betegségek mikrovaszkuláris szövődményei

2.2.1 Neurodegeneráció – centrális eltérések

A metabolikus betegségek, az előzőekben részletesen ismertetett molekuláris mechanizmusok révén jelentős központi idegrendszeri mikrovaszkuláris eltérésekhez vezethetnek, melyek hosszabb távon kognitív hanyatlást, neurodegeneratív és neuroinflammatorikus betegségek kialakulását eredményezik. Bár a centrális mikrocirkulációs változások pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert, sok háttérben álló folyamat hozható összefüggésbe az elhízás és a T2DM szisztémás kórélettani folyamataival. E terület mélyebb megértése érdekében az alábbiakban a metabolikus betegségek és a neurodegeneráció közötti patofiziológiai kapcsolatokkal foglalkozom.

Elhízás során a tartós többlet kalóriabevitel hatására zsírszövet felszaporodás, adipocita hiperplázia/hipertrófia alakul ki (107), mely helyileg a gyulladással járó sejtek aktivációját és nagy mennyiségű bioaktív hormon termelését eredményezi, ez zsírszöveti diszfunkcióhoz, majd szisztémás, úgynevezett „metabolikus gyulladáshoz” vezet (107). Tanulmányok kimutatták, hogy emellett a gasztrointesztinális rendszer túlzásban bevitt cukor és zsír hatására megváltozott mikrobiális környezetének is szerepe van a gyulladás előmozdításában (108). A tartósan magas kalóriabevitel által kiváltott hiper/diszlipidémia atherogén plakkok kialakulásához vezethet az agyi erekben, hatva a mikrocirkulációra és szöveti perfúzióra, amelyek a kognitív eltérések alapját képezik (107).

Az izmokban és a pankréaszban lerakódó ektópiás zsírszövet IR-hoz és hasnyálmirigy béta-sejt diszfunkcióhoz vezet (107). Ismert ugyanakkor, hogy az inzulin alapvető fontosságú az agy megfelelő kognitív fejlődéséhez (108). A hippokampuszban és a kortexben található inzulinreceptorok fontos szerepet játszanak a tanulási és emlékezési folyamatokban (109). A metabolikus betegségekben megjelenő IR és a T2DM késői szakaszát jellemző inzulinhiány a kognitív zavarok egyik oka lehet. Kimutatták továbbá, hogy az elhízás során fellépő leptin rezisztencia a tanulás és memória szempontjából kedvezőtlen hatású (109).

Egyes vizsgálatok szerint az elhízás az általa kiváltott endotél diszfunkció következtében is cerebrális hipoperfúzióhoz vezet (108), mely növeli a CVD-k kockázatát. Ennek predilekciós pontjai a talamusz és bazális ganglionok területe, manifeszt klinikai megnyilvánulása pedig az átmeneti ischaemiás károsodás (TIA), ischaemiás vagy vérzéses stroke. A CV események önmagukban fokozzák a demencia kialakulásának esélyét, melyet az elhízás által kiváltott Alzheimer betegségben (AD) jellemző béta-amiloid termelés tovább súlyosbíthat (108).

T2DM-ban az ingadozó vércukorértékek, az IR vagy inzulinhiány, a glükóztotoxicitás miatt létrejövő fokozott fehérje glikáció és oxidatív stressz mind hozzájárulnak a központi idegrendszer mikrocirkulációjának változásaihoz és a kognitív hanyatlás megjelenéséhez.

A hiperglikémia oxidatív foszforiláción és a glutamát szint emelésén keresztül neuronális károsodást eredményez (110). Az IR miatt diabetesben csökken az inzulin prokognitív hatása (109), valamint a periférián kialakuló IR miatt az agyba történő inzulintranszport, amely hatással van a központi idegrendszeri glükózzetabolizmusra, elősegíti az oxidatív stresszt. Az IR talaján létrejövő hiperinzulinémia centrális béta-amiloid plakkok kialakulását eredményezi, amely tovább fokozza a központi idegrendszeri proinflammatorikus állapotot, sejtelhaláshoz és további plakk képződéséhez vezetve (109).

A hasnyálmirigy által termelt amilin a kognitív egészség megőrzésében fontos, diszregulációja mind diabetesben, mind obezitásban jellemző (109,111). Feladata, hogy segíti a béta-amiloid plakkok központi idegrendszeri eltávolítását (112), szintjének csökkenése tehát a kóros plakkok felhalmozódásához, lokális gyulladáshoz, végül neuron elhaláshoz vezet. A diabetesre jellemző „metabolikus gyulladás” ugyanakkor a központi idegrendszerben is kifejti hatását, a vér-agy gáton átlépő szisztémás gyulladáshoz, valamint a pankreász és a zsírszövet által termelt metabolikus mediátorok által (109).

Összességében elmondható, hogy a gyulladás és az oxidatív stressz az, mely mai tudásunk szerint összekapcsolja a diabetest/obezitást és a neurodegeneráció kialakulását. E patológiai folyamatok végül kognitív hanyatláshoz, valamint neurodegeneratív és neuroinflammatorikus betegségek manifesztálódásához vezetnek.

2.2.2 Perifériás neuropátia

2.2.2.1 Epidemiológia

A diabeteses neuropátia a cukorbetegség leggyakoribb és sokszor legkorábban megjelenő mikrovaskuláris szövődménye, mely a betegek több mint 50%-át érinti (113). Sok esetben nem önálló entitásként, hanem egyéb betegségek tüneteként/tünetegyütteseként jelentkezik. Érintheti a perifériás idegeket és a vegetatív idegrendszert is. Kutatások igazolták, hogy a perifériás forma nemcsak manifeszt diabetesben, de már prediabetikus állapotokban, valamint obezitásban is kialakulhat (45-48). Dolgozatomban, figyelembe véve az értekezés alapját képező kutatási területeket, a neuropátia perifériás formájának bemutatására szorítokozom.

A NP leggyakoribb formája a disztális típusú szenzomotoros polineuropátia (továbbiakban perifériás neuropátia/PNP), amely T1DM-ben a DCCT/EDIC (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) vizsgálat eredményei szerint 20 év betegségtartam után kb. 20%-ban, újonnan felismert T2DM esetén 10-15%-ban, 10 év betegség fennállás után kb. 50%-ban fordul elő (114). A PNP jelentős kockázati tényező a diabeteses lábfekély kialakulásában, mely a cukorbetegnek akár 25%-t is érintheti (115), valamint kockázatot jelent az alsó végtagi amputációk szempontjából is. Az összes lábamputáció körülbelül 70%-át diabeteses betegeknél végzik, a világon évente több mint 1 millió ilyen jellegű műtéttel lehet számolni (116).

Fontos ugyanakkor szem előtt tartani, hogy PNP valós prevalenciája nehezen becsülhető meg, a betegség definiálásában/diagnosztikai kritériumaiban, a vizsgáló módszerek típusában és érzékenységében, valamint a vizsgált populációk etnikai sokszínűségében lévő eltérések miatt. A diagnózis felállítást nehezíti továbbá a betegség változatos klinikai megjelenése és gyakran atípusos tünetei, mely miatt sokszor csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre.

2.2.2.2 Patofiziológiai áttekintés

Az alsó végtagok beidegzéséért felelős perifériás neuronok a test leghosszabb sejtjei, működésük tehát megfelelő ér és mitokondriális rendszert, valamint fiziológiás mennyiségű glükóz és lipid ellátást igényel (117). Ezen folyamatok bármelyike zavart szenvedhet diabetesben, mely perifériás idegkárosodáshoz, szenzomotoros PNP-hez vezet. Amint azt az előzőekben már kiemeltem a NP nemcsak cukorbetegségben, hanem obezitásban is megjelenhet, s bár e két betegség szisztémás patofiziológiája sok szempontból hasonló, fontos hangsúlyozni, hogy a NP tekintetben ez a megállapítás kissé módosul, mivel kialakulásában cukorbetegség esetén elsősorban a vaszkuláris, míg obezitásban a metabolikus tényezők tűnnek meghatározóbbnak (118-121). A PNP patofiziológiája sokrétű, számos mechanizmus állhat a

hátterben, melyek közül a legfontosabbak: a hiperglikémia, valamint a következményes alternatív anyagcsere útvonal aktiválódás, az oxidatív stressz, a krónikus gyulladással járó állapot, a Schwann-sejtek, valamint a neuronális mikrovaszkulátúra károsodása. E folyamatokat az alábbiakban részletesen mutatom be.

A hiperglikémia által közvetített sejtkárosodás valószínűleg a legfontosabb tényező a PNP kialakulásában (122-126). Tartósan magas vércukorértékek esetén a neuronokban a glikolízis kapacitása kimerül, melynek következtében alternatív anyagcsere útvonalak aktiválódásával kell számolnunk. Ezek közül a leginkább tanulmányozott a „poliol út”, amelyben a glükóz szorbitollá, a szorbitol pedig fruktózzá alakul. A szorbitol nem képes a sejtmembránon keresztüli diffúzióra, így növeli az intracelluláris ozmolaritást, amely kompenzatórikusan egyéb ozmolitikus anyagok kiáramlását eredményezi. Az ennek következtében csökkenő adenozin-trifoszfát (ATP) szint és a nátrium/kálium adenozin-trifoszfátáz (Na^+/K^+ ATP-áz) aktivitás végső soron az axonális transzport, az idegvezetés károsodáshoz vezet (127). A másik jelentősebb alternatív anyagcsereút a „hexózamin útvonal”, melybe lépve a glikolízis intermedier fruktóz-6-foszfátból képződő reaktív metabolit (uridin-difoszfát-N-acetilglükózamin) génexpresszió és fehérje funkció változásokat (például fokozott PAI-1 és transzformáló növekedési faktor béta (TGF-béta) termelését) eredményez, végső soron vaszkuláris diszfunkciót, gyulladást és oxidatív stresszt okozva (128). A hiperglikémia a diacilglicerol termelését is serkenti, amely a protein kináz C (PKC) szignálkaskád aktivitását fokozza, ez vazokonstriktív hatásokon keresztül a Na^+/K^+ ATP-áz és a neurovaszkuláris véráramlás károsodását eredményezi. A poli(ADP-ribóz) polimerázok (PARP) egy enzimcsalád, amelyek részt vesznek a dezoxiribonukleinsav (DNS) javításban, a sejtostéban és a programozott sejtapoptózisban (129). A hiperglikémia által kiváltott oxidatív stressz a DNS károsodását és a PARP hiperaktiválódását eredményezi (130). A PARP azonban enzimatikusan katalizálja a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD^+) bomlását is, mely a NAD^+ deplécióját eredményezi, ezáltal lassítja a glikolízis folyamatait, s ez szintén alternatív anyagcsere útvonalak aktiválódásához vezet (131). Hiperglikémiával járó állapotokban a fehérjék, lipidek és nukleinsavak irreverzibilis, nem enzimátikus glikációra mennek keresztül, AGE-k képződését előidézve. PNP-ben az AGE-k a teljes perifériás idegrendszerben (az axonokban, a neuronális mikrovaszkuláris hálózatban, a Schwann-sejtekben és az extracelluláris mátrixban) megjelenhetnek, mely strukturális és funkcionális változásokat eredményez (132). Az AGE-k receptoraikkal (RAGE) való kölcsönhatása intracelluláris szignál transzdukciós útvonalak aktiválása révén gyulladást, oxidatív stresszt és a nukleáris DNS

degradációját, végső soron vaszkuláris diszfunkciót és idegvezetési zavarokat eredményez (132-133). E folyamatokban központi szerepet tulajdonítanak a nukleáris faktor-kappa B (NF-kappaB) aktiválódásának.

Az anyagcserebetegségekhez kapcsolódó diszlipidémiát is összefüggésbe hozták a PNP kialakulásával is. Állatkísérletek kimutatták, hogy a magas zsírtartalmú étrend NP-hez vezet (134-135). Progresszív PNP-ben szenvedő betegeknél pedig magasabb szérumszintű trigliceridszinteket figyeltek meg, amelyet a mielinizált rostok sűrűségének csökkenése követett (136). A hosszú láncú zsírsavak emelkedett szintje emellett rontja a neuronális mitokondriális forgalmat, és hatásukra a Schwann-sejtekben is mitokondriális diszfunkció lép fel (137).

Mitokondriális szerkezeti rendellenességeket, kisméretű, diszfunkcionális mitokondriumok megjelenését is megfigyeltek PNP esetén (138-141). Míg az akut hiperglikémia növeli a sejtalkotóban a gén- és fehérjeexpressziót, addig ez a krónikusan emelkedett vércukorértékek esetében csökken, amely az oxidatív foszforiláció zavarával és az energetikailag kevésbé hatékony anaerob metabolizmusra való áttéréssel jár. Emiatt a krónikus hiperglikémia mellett a perifériás idegek különösen érzékenyek az energiahányra, elsősorban a disztális végződésekben (140-142).

Az oxidatív stressz fokozódása T2DM-ben és az ehhez társult PNP-ben a prooxidáns és az antioxidáns tényezők közötti egyensúlyi állapot felbomlásával jár. A hiperglikémia fokozza a prooxidáns ágensek termelődését, mely proinflammatorikus hatású (143), az emelkedő intracelluláris glükózsint pedig a kóros mennyiségű ROS és szuperoxid termelődést vált ki (144). A ROS-ok szintén elősegítik az AGE-k képződését, mely a már korábban említett kóros hatásokat eredményezi. A ROS-ok fiziológiásan is jelen vannak szervezetünkben, kóros mennyiségben felszaporodva azonban strukturálisan és funkcionálisan károsítják a nukleáris és mitokondriális DNS-t/fehérjéket, valamint gátolják bizonyos mitokondriális enzimek működését, illetve az ATP termelődését (143). Újabb tanulmányok kimutatták továbbá, hogy egyes neurotróf anyagok, mint az idegi eredetű növekedési faktor (nerve growth factor/NGF) és a neurotrophin-3 termelődése csökken a ROS indukálta neuron károsodás következtében (145). Az antioxidánsok alapvető feladata, hogy gátolják a szuperoxid gyökök felhalmozódását a perifériás idegekben, a vércukorszintek normalizálásával így a neuropátiás szövődmények progressziója is lassítható (144).

A metabolikus betegségekhez asszociált szisztémás krónikus gyulladás kóros hatásai a perifériás idegeket is érintik. Egyes gyulladásos markerek, mint az IL-6 és TNF-alfa emelkedett szintjét a NP megjelenésével több tanulmányban is összefüggésbe hozták (127,146). A hiperglikémia hatására számos proinflammatorikus citokin termelődik, mint az NF-kappaB, a TNF-alfa, vagy a TGF-béta. Kiemelt jelentőséget tulajdonítanak a NP krónikus gyulladásos folyamataiban az NF-kappaB-nek, mely a ciklooxygenáz-2-t (COX-2) aktiválja, fokozva a prosztaglandin-E₂ termelést és a ROS-ok képződését (147). Kísérleti vizsgálatokban az NF-kappaB gátlása javította a motoros és szenzoros idegi vezetési sebességet és az endoteliális funkciót (148). A hipoxia és hiperglikémia által fenntartott krónikus gyulladás makrofág aktivációt eredményez, mely fokozott ROS képződés mellett, oxidatív módon károsítja az idegsejtek mielinhüvelyét (149).

A Schwann-sejtek elengedhetetlenek a perifériás idegek túléléséhez, protektív és nutritív feladatokat is ellátnak. A PNP-ben lejátszódó kóros folyamatok nemcsak a neuronokra, de a Schwann-sejtekre is károsak, mely mielinizációs zavarokat/demielinizációt, axonális vezetési rendellenességeket okoz és a neuronok regenerációs képességét csökkenti (150).

Az PNP-ben jellemző idegsejt károsodásban fellépő endoteliális diszfunkcióhoz társult vérellátási zavarok és hipoxia kialakulásában a NO termelés csökkenésének szintén szerepet tulajdonítanak (151). A PNP-ben képződő szuperoxidok NO-hoz kötődve peroxinitritet képeznek, amely erős oxidatív hatása révén károsítja a kapilláris permeabilitást szabályozó funkciókat és az endotél sejtek értónusát. Csökkenő szintjének köszönhetően a NO antitrombotikus és vazodilatátor hatása is megszűnik, nem tudja ellensúlyozni az erősen vazokonstriktív ET-1-et (152). A PNP jellemzője továbbá a perifériás neuronok mikrocirkulációját biztosító vasa nervorum strukturális/funkcionális károsodása, melyben szintén fontos szerep jut a NO szint és az endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) aktivitás ROS képződés, és endoneurális vérellátás károsodása révén történő csökkenésének. A NO a szöveti perfúzió és az endotél funkció fontos prediktora (153), metabolizmusának változásait a neuronális mikrocirkuláció is követi. A NO mikrocirkulációt javító vazodilatatív hatása mellett egyéb metabolikus/proliferációs folyamatban is vesz részt, termelésének csökkenése fontos tényezője a vaszkuláris szövődmények kialakulásának.

A PNP patofiziológiája tehát összetett és több tényező együttes hatásának eredménye. Az előzőekben részletezett folyamatok mind hozzájárulnak a perifériás idegkárosodáshoz és a betegség progressiójához, mely, a jelenleg széles körben rendelkezésünkre álló vizsgálati

eredmények ellenére is, további kutatásokat tesz szükségessé a háttérmechanizmusok pontos megértése, s így hatékony kezelési stratégiák kidolgozása céljából.

2.2.3 C-peptid – élettani hatások

A C-peptid felfedezése óta számos kísérlet történt annak esetleges inzulinszerű hatásai kimutatására, mindezidáig negatív eredménnyel (154). Ezen korai kutatások alapján kezdetben az a nézet alakult ki, hogy a C-peptid ténylegesen élettani hatás nélküli fehérje, amelyet így sokáig kizárólag a béta-sejt funkció felmérésére használtak plazma koncentrációja mérésével (154). Az utóbbi két évtizedben végzett kutatások azonban egyre inkább új megvilágításba helyezték a C-peptid szerepét, számottevő biológiai aktivitását igazolva.

Bár a konkrét receptort ezidáig nem sikerült azonosítani, tény, hogy a C-peptid specifikusan kötődik a sejtmembránhoz, és G-protein, valamint Ca^{2+} függő útvonalakon keresztül intracelluláris jelátviteli folyamatok központi szabályozója (154-155). Ezek a folyamatok befolyásolják az eNOS, a Na^+/K^+ ATP-áz és számos transzkripciós faktor aktivációját/kifejeződését. A C-peptid kedvező hatásai részben vaszkuláris/reológiai jellegűek, de egyre több metabolikus és sejtszintű folyamatban sikerült előnyös tulajdonságát igazolni; többek között antioxidáns, citoprotektív, antiapoptotikus, antiinflammatorikus, sőt anti-atherosclerotikus feladatokat is ellát (154).

Diabeteses betegek esetében a kiserek szintjén fellépő keringés romlásáért részben a vaszkulátúra megváltozott funkcionális és strukturális eltérései, részben az eritrociták kóros reológiai tulajdonságai felelősek (156). T1DM-ben a C-peptid csökkent szekréciója hozzájárul a mikrovaszkuláris komplikációk kialakulásához. Kutatások igazolták, hogy a C-peptid Ca^{2+} -kalmodulin szabályozott úton stimulálja az endoteliális NO szekrécióját (157), mely növeli a ciklikus guanozin-monofoszfát (c-GMP) szintet a simaizomsejtekben és fokozza a Na^+/K^+ ATP-áz aktivitást, javítva ezzel a mikrovaszkuláris szabályozást és az endotélium függő vazodilatációt.

A Na^+/K^+ ATP-áz károsodása számos sejtípusban jellemző diabetes mellitus fennállása esetén (155). Tanulmányok igazolták, hogy a C-peptid pótlása helyreállítja az eritrociták Na^+/K^+ ATP-áz aktivitását T1DM-ben (158), illetve, hogy e fehérje plazmaszintje, és az enzim aktivitása között lineáris összefüggés van (159). C-peptid pótlás után az eritrociták deformabilitásának

javulását figyelték meg, illetve kísérleti szinten igazolták, hogy a Na⁺/K⁺ ATP-áz gátlás teljesen megszüntette a C-peptid ez irányban gyakorolt kedvező hatását (160-161).

A C-peptid citoprotektív és antiapoptotikus hatással is rendelkezik (154). Több útvonalon (például regulating cell migration (RAC-1), adenzin-monofoszfát aktivált proteinkináz-alfa (AMPK-alfa) közvetítésével) is csökkenti a ROS-ok képződését a redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NAD(P)H) oxidáz gátlásával, mely hiperglikémiás közegben a ROS képződés fő forrása (154,162-163). Fiziológias C-peptid ellátottság mellett a ROS-ok endotél károsító hatása, az apoptózist segítő transzglutamináz-2 enzim aktivitás csökkenése jóvoltából is, kevésbé érvényesül (164). A C-peptid a programozott sejthalált elősegítő kaszpáz-3 gátlása és az apoptózist gátló B sejtes limfóma 2 (Bcl-2) aktiválása révén szintén sejtszintű védelmet nyújt (163).

A C-peptid szabályozza a celluláris gyulladást azáltal, hogy gátolja a NF-kappaB útvonalat, mely kulcsfontosságú a hiperglikémiához társult gyulladást okozó kaszkádban. Ez a folyamat csökkenti számos proinflammatorikus citokin és kemokin, mint például az interleukin-1 (IL-1), IL-6, interleukin-8 (IL-8) és TNF-alfa szintjét (165). Ugyanezen úton mérséklődik az ér endotél eredetű növekedési faktor (Vascular Endothelial Growth Factor/VEGF), a TGF-béta és a PAI-1 aktivitása, amely hozzájárul az endoteliális sejtek védelméhez (166-169). A C-peptid továbbá gátolja hiperglikémiában az endotél sejtek adhéziós molekuláinak, mint például az intracelluláris adhéziós molekula (Intercellular Adhesion Molecule/I-CAM), érsejt adhéziós molekula (Vascular Cell Adhesion Molecule/V-CAM) és P-szelektin kifejeződését, ezáltal hozzájárul a leukocita – endotél kölcsönhatások csökkenéséhez, így megelőzi/mérsékli az érfalkárosodást (170-171).

Végül, a C-peptidről kimutatták, hogy gátolja az atherosclerotikus elváltozások korai lépéseit azáltal, hogy kórosan magas glükózértékek esetén megakadályozza a vaszkuláris simaizomsejtek proliferációját és migrációját a szubendoteliális térbe (172).

A fiziológias C-peptidszint igazoltan képes kivédeni és javítani egyes diabeteses mikrovaszkuláris szövődményeket, ami ígéretes lehetőséget jelent a gyógyszerfejlesztés terén. Számos humán vizsgálat bizonyította, hogy T1DM-ben fennálló PNP esetén javítja az idegi vezetési sebességet és a vibrációs küszöböt (173).

A fent leírt hatások alapján világossá vált, hogy a C-peptid egy biológiailag aktív endogén fehérje. Kedvező hatásai védelmet nyújtanak vagy enyhítik a krónikus hiperglikémia által okozott mikrovaszkuláris szövődményeket, különösen T1DM-ben. Hiánya hozzájárulhat ezen szövődmények megjelenéséhez, pótlása javíthatja, vagy megelőzheti e kórállapotok kialakulását. Egyes szerzők véleménye szerint a cukorbetegség C-peptid hiányos formáit, mint a T1DM-et, sőt ebben a kontextusban akár az előrehaladott stádiumú T2DM-et is, két hormon együttes hiánybetegségének kell tekinteni, amelyben nemcsak az inzulin, hanem a C-peptid kiesése is kóroki tényező (154).

2.2.4 Mikrovaszkuláris szövődmények diagnosztikája

2.2.4.1 Biomarkerek (plazmából)

Az elmúlt évek során a diabetológia területén jelentős szemléletváltás következett be, különösen a T2DM kezelési elveit illetően. A betegkövetés ma már nemcsak a terápiás célok (újabban céltartományok) elérésére fókuszál, hanem figyelembe veszi az alkalmazott gyógyszerek renális és kardiovaszkuláris előnyeit is. Bár a betegellátásban a gondozás és a diagnosztika szempontjából továbbra is a konvencionális glikémiás mutatók játsszák a vezető szerepet, megfigyelhető újabb biomarkerek előtérbe kerülése is.

Az éhgyomri vagy OGTT során mért plazma vércukorértékek a vércukorháztartás aktuális állapotát tükrözik, valamint az újonnan kiszűrt betegek esetében a diagnózis felállításában is kulcsszerepet játszanak. A HbA1c az elmúlt 3 hónap átlagos vércukorértékeit reprezentálja, így hasznos indikátor a hosszútávú glikémiás kontroll értékelésében, azonban nem nyújt információt a vércukorértékek ingadozásáról, és bizonyos vérképzőszervi betegségek, mint például súlyos anémia vagy bizonyos hemoglobinopátiák jelenléte esetén a mérési eredmények nem értékelhetők megfelelően. Az éhgyomri és terheléses plazma inzulinszintek meghatározása elsősorban az IR diagnosztizálása szempontjából fontos. Dolgozatomban, a kapott kutatási eredményeink fényében, elsősorban a C-peptidre, mint az elmúlt évek egyre nagyobb figyelmet érdemlő laboratóriumi markerére és e fehérjével kapcsolatos diagnosztikus szempontokra fókuszálok.

A proinzulin hasítása után az inzulinnal ekvivalens mennyiségben termelődő, 31 aminosavból álló C-peptid egyre szélesebb körben alkalmazott módszer a hasnyálmirigy béta-sejt funkció megítélésre a klinikai gyakorlatban (174-176). A laboratóriumi diagnosztika szempontjából számos előnyös biológiai tulajdonsággal rendelkezik az inzulinnal szemben (177): felezési

ideje hosszabb, ami stabilabb tesztablakot biztosít a béta-sejt válasz vizsgálatában; hepaticus clearance elhanyagolható, míg a hasnyálmirigy által kiválasztott inzulin fele a májban metabolizálódik; stabil ütemben választódik ki a perifériás keringésbe, ellentétben az inzulin pankreatikus szekréciója periodikus/változó, ami az utóbbi teszt megbízhatóságát csökkenti; mérésével az inzulinnal kezelt cukorbetegéknél elkerülhető az endogén és exogén inzulin assay keresztreakciója.

A C-peptid diagnosztikai szempontból kulcsfontosságú eszköz a diabetes típusainak osztályozásában. Segíthet megkülönböztetni az 1-es és a 2-es típusú diabetes mellitust, különösen hasznos a felnőttek lappangó autoimmun diabetesének (latent autoimmun diabetes in adults/LADA) diagnosztizálásában, amelyet gyakran, tévesen T2DM-ként azonosítanak (178-180). Előbbi esetben a C-peptidszintje jelentősen alacsonyabb (180). Bár a C-peptid mérése hatékony szűrő eszköz lehet a LADA igazolásában, a diagnózis megerősítése érdekében a T1DM-specifikus antitest mérések (anti-glutamát-dekarboxiláz (anti-GAD) vagy anti-inzulinóma-antigén 2 (anti-IA2), anti-inzulin vagy cink-transzporter 8 elleni antitest (anti-ZnT8)) eredményét is figyelembe kell venni. A fiatal felnőttkorban kezdődő diabetes (maturity-onset diabetes of the young/MODY) egy ritkább, genetikai formája a diabetesnek (181). Fennállása esetén a C-peptid a genetikai tesztelést megelőző biomarkerként használható. A MODY-ban ugyanis bár csökken a béta-sejt funkció, némi inzulinszekréció megmarad, ellentétben a T1DM-mel. A C-peptid összességében tehát hasznos a diabetes klasszifikációjában, de az eredményeket mindig a betegség fennállási ideje, a társbetegségek és a családi anamnézis klinikai kontextusában kell értelmezni.

A C-peptid mérése a várható inzulinszükséglet előrejelzésében is hasznos lehet. Kutatások kimutatták, hogy T2DM-ben az alacsonyabb C-peptidszinttel rendelkezők esetében szignifikánsan hamarabb volt szükség inzulinkezelés bevezetésére, továbbá, hogy a diagnózis felállításakor azonnali inzulinkezelésre szoruló plazmaszintje alacsonyabb volt az életmódbeli változtatásokkal vagy orális készítményekkel kezelhetőkhöz képest (182-183). Egyes kutatások szerint a magasabb plazma C-peptid értékek előre jelezhetik a nem-inzulin alapú kezelések várható jobb hatékonyságát is (184).

A C-peptid mérése a rizikóbecslés hasznos eszköze lehet. Vizsgálati eredmények az alacsonyabb C-peptidszinteket rosszabb glikémiás kontrollal, megnövekedett HbA1c értékekkel, valamint nagyobb glükóz variabilitással hozták összefüggésbe (185-186), utóbbi pedig a szövődmények kialakulási esélyét és a mortalitást fokozza. A szakirodalmi adatok

egyértelműen abba az irányba mutatnak, hogy T1DM-ben a tartósan magas C-peptid értékek mellett a mikrovaszkuláris szövődmények (nefropátia, neuropátia, retinopátia és lábfekélyek) alacsonyabb előfordulásával számolhatunk (187).

A számos kecsegtető adat ellenére figyelembe kell vennünk azokat a vizsgálati eredményeket is, amelyek szerint nem diabeteses betegek esetén a magas C-peptidszintek a kardiovaszkuláris és a halálzási mutatókat ronthatják (188-190), feltételezhetően azért, mert ezekben az esetekben a megemelkedett C-peptid érték az IR és az elhízás fenotípusos markere. Néhány, bár nem jelentős számú, obszervációs tanulmány is hasonló eredménnyel zárult T2DM-ben szenvedők esetében (191-192). Egyes kutatók vélekedése szerint a C-peptid alacsony szintje a mikrovaszkuláris, míg a magas értéke a makrovaszkuláris szövődmények kialakulására hajlamosít (177), amely a jelenleg rendelkezésünkre álló eredmények értelmezését és klinikai gyakorlatba történő beépítését nehezíti. Talán ennek is köszönhető, hogy az aktuális szakmai irányelvek a C-peptid figyelembevételét a rutinban csupán a diabetes tipizálásban és az inzulinterápiával kapcsolatos döntéshozatalban javasolják (193-194).

A felsorolt számos, többségében pozitív kicsengésű, kutatási eredmény alapján a C-peptid a mikrovaszkuláris szövődmények megelőzése, a magas rizikójú betegek kiemelése, a hosszútávú terápiás döntéshozatal szempontjait figyelembe véve, összességében a diabetológia hatékony diagnosztikus eszközévé vált.

2.2.4.2 Képkalkotó diagnosztika

2.2.4.2.1 Zsírszegmentálás CT-vel

Bár a BMI meghatározása a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott módszer az elhízás mértékének megítélésére, számos tanulmány igazolta, hogy a testzsír, különösen az abdominális zsír eloszlása és összetétele nagyobb szerepet játszik a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásában. Az abdominális zsír két fő típusra osztható: a viscerális zsír, amely a szervek között és körül helyezkedik el, valamint a szubkután zsír (subcutaneous adipose tissue/SAT), amely a bőr alatt található. A két zsír típus között lényeges különbség, hogy a zsigeri zsírszövet „endokrin szervként” működik, és számos betegség patogeneziséhez hozzájárul (195-196), míg a szubkután zsír kevésbé befolyásolja a metabolikus folyamatokat. A testösszetétel pontos meghatározása, beleértve a VAT és a SAT mérését ezért kulcsfontosságú az elhízás és a hozzá kapcsolódó betegségek vizsgálatában.

A zsírszövet mennyiségének meghatározására jelenleg csak néhány képalkotó módszer alkalmas. Kutatások történtek ultrahang alapú vizsgálatokkal, szigorú protokollok alkalmazásával, amelyek során a peritoneum és a lumbális gerinc közötti távolságot mérték a zsírszövet térfogatának kiszámításához (197-198), másrészt az MRI is segítséget nyújthat a test zsírterületeinek szegmentálásában (199-201). Jelenleg azonban a legelfogadottabb és legpontosabb módszer a CT, amely a számított zsírszövet térfogatának numerikus jellemzésére szolgál. Ezen módszerrel a VAT és a SAT értékeit általában egyetlen CT szelet alapján mérik, amely a köldök vagy a torako-lumbális gerincszakasz egy választott csigolyaszintjén található (202-204). Elméletileg a VAT vagy a SAT teljes térfogatának mérése előnyösebb lenne, de a megfelelő szegmentáció technikai okokból nem mindig megvalósítható a rekeszizom vagy a medence közelében, illetve az ilyen típusú vizsgálatokat limitálja a CT során mért szeletek korlátozott száma is. Bár a CT lehetővé teszi a zsírszövet kvantifikálását a pixelek és a Hounsfield-egységek (Hounsfield unit/HU) alapján, jelenleg nincs egységes álláspont sem a szegmentálásra használt CT szelet magassága, sem a zsírszövetnek megfelelő HU tartománnyal kapcsolatban. A képfeldolgozás szakirodalmi adatok alapján leggyakrabban az ágyéki 1-es (lumbális 1-es/L1) csigolya magasságában kiválasztott transzaxiális CT szeleten történik, a zsírszövet szelekcióját pedig a -190 és -30 HU közötti tartományban végzik (205). A VAT és a SAT mennyiségét az e tartományba eső pixelek száma vagy térfogata alapján határozzák meg.

A CT tehát jelenleg a legalkalmasabb módszer a hasi zsír megoszlásának vizsgálatára, amely klinikai szempontból nagy jelentőségű. A metodika azonban még számos ponton vár nemzetközi standardok kidolgozására. A rutinszerű felhasználást pedig költséghatékonysági és sugárterhelési szempontok is befolyásolják.

2.2.4.2.2 Nukleáris medicina modalitások

2.2.4.2.2.1 Centrális mikrocirkuláció vizsgálata

A SPECT egy gyakran használt 3D képalkotó technológia, amelyet a gamma-sugárzó izotópok által kibocsátott gamma-fotonok leképezésére használnak. A különböző radionuklidokkal jelzett farmakonok eltérő dúsulási tulajdonságai lehetővé teszik a különböző szervek egymástól független leképezését. A SPECT egyik legnagyobb előnye, hogy a szervek funkciójáról nyújt információt, szemben a hagyományos morfológiai képalkotó technikákkal. A SPECT-et egyre gyakrabban használják a központi idegrendszeri elváltozások vizsgálatában, mivel pontos képet nyújt az agyi vérátáramlásról. Az agyi perfúziós SPECT vizsgálatokhoz leggyakrabban [99mTc]HMPAO radiofarmakont használnak. E vegyület lipofil tulajdonságainak

köszönhetően könnyen átjut az vér-agy gáton és intracelluláris átalakuláson megy keresztül, amely során csapdába esik a sejtekben (206). Mivel a tracer nem redisztributálódik, azaz a kezdeti radiofarmakon akkumuláció változatlan marad, így kiegészítő tomográfias felvétel is készíthető (207). Az agyi SPECT vizsgálat leggyakoribb indikációi: akut és krónikus CV betegségek, demencia, neurodegeneratív kórképek, traumás sérülések, központi idegrendszeri gyulladásos betegségek diagnosztikája, epilepsziás fókusztűtét előtti kimutatása, valamint agyhalál megállapítása. Terhesség esetén kontraindikált. A vizsgálat előtt kerülni kell az agyi véráramlást befolyásoló szerek fogyasztását (koffein, energitalok, kóla, alkohol) és a dohányzást. A csendes és nyugodt környezet biztosítása szintén fontos a radiofarmakon beadása és a leképezés alatt, mivel a mozgás és beszéd befolyásolja az agyi perfúziót. Az eredmények értékelését segíti a beteg korábbi neurológiai és pszichiátriai kórtörténetének (például agyműtétek, fejtraumák) ismerete, valamint az előző CT/MR vizsgálati képanyagok áttekintése. A vizuális képi értékelés során információ nyerhető az agyi vérátáramlás regionális defektusairól és azok lokalizációjáról.

Az agyi SPECT leképezés diagnosztikus/differenciál diagnosztikus értéke összességében jelentős.

2.2.4.2.2 Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata

A nukleáris medicina a diabeteses láb és szövődményeinek kimutatásában számos izotópdiaosztikai technikát kínál. A perifériás komplikációk detektálásában használt radioizotópos képalkotó eljárásokat kezdetben elsősorban az infektív szövődmények igazolására használták, ezek már a klinikum számára is elérhetők. A háromfázisú csontszcintigráfia vagy a [67Ga]citrát SPECT a csontfertőzések és gyulladásos állapotok kimutatásának módszerei (208). A radioizotóppal jelzett fehérvérsejtekkel vagy antigranulocita antitestekkel végzett egyfoton-emissziós komputer tomográfia/komputer tomográfia (Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography; SPECT/CT) lehetővé teszi a gyulladásos és fertőzőes csontelváltozások elkülönítését, amelyet a neuropátiás Charcot osteoartropátiában szenvedő diabeteses betegek esetében tudunk kihasználni (209). Továbbá, a [99mTc]HMPAO jelzésű fehérvérsejtek alkalmazásával végzett SPECT vizsgálatok a diabetes kiváltotta osteomyelitis kezelési válaszána felmérésében bizonyultak hatékonynak (210). A [99mTc]metilén-difoszfónát ([99mTc]MDP) szintén gyakran használt radiofarmakon a diabeteses láb vizsgálatára. Egy tanulmányban a [18F]fluorodezoxiglükózzal ([18F]FDG) végzett pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia (Positron Emission

Tomography/Computed Tomography; PET/CT) vizsgálat is jó szenzitivitásúnak és specificitásúnak bizonyult (211).

Bár számos izotópdiagnosztikai módszer állt rendelkezésre a diabeteses láb kimutatására, hosszú ideig nem volt olyan nukleáris medicina képalkotó technika, amely alkalmas lett volna a perifériás mikrovaszkuláris változások detektálására. *Képes és munkatársai* voltak az elsők, akik ilyen módszert alkalmaztak az alsó végtagi mikrocirkuláció megítélésére (39). Feltételezték, hogy a perifériás izmok radiofarmakon felvétele is perfúziófüggő, hasonlóan a központi idegrendszerhez, illetve, hogy az alsó végtagi izomsejtek radiofarmakon akkumulációja összefügg a regionális perfúzióval, így a mikrovaszkuláris elváltozások detektálása lehetővé válhat a végtagi izomsejtek izotóp felvétele alapján. Ezen feltevés mentén határozták meg a lábak [99mTc]HMPAO felvételét metabolikus betegségekben SPECT/CT vizsgálatokat végezve. A kvantitatív értékeléshez csúcs standardizált felvételi értéket (standard uptake value peak/SUV_{peak}) mértek a suralis izmokra helyezett VOI-k (volume of interest) meghatározásával. A vizsgálat érzékeny módszernek bizonyult az alsó végtagok mikrocirkulációs elváltozásainak értékelésére.

Összességében az izotópos vizsgáló módszerek széles körben segítik mind az alsó végtagi fertőzések diagnosztikáját, mind a mikrocirkuláció vizsgálatát.

2.2.4.2.3 Az agyi mikrocirkuláció vizsgálómódszerei (nem SPECT-alapú)

Az agyi mikrocirkuláció vizsgálatának módszerei az idegrendszer mikrovazkuláris hálózatának mélyebb megismerését és megértését szolgálják. E technikák nem csupán a véráramlás dinamikáját térképezik fel, hanem betekintést nyújtanak az oxigén- és tápanyagellátás zavaraiiba, az érfali permeabilitás változásaiba, valamint a neurovaszkuláris egység működésébe. Az alábbiakban bemutatjuk az agyi mikrocirkuláció kutatásában alkalmazott jelentős, nem SPECT-alapú módszereket, kiemelve azok elvi alapjait, előnyeit és korlátait.

Az optikai technikák a fény és a biológiai szövetek kölcsönhatásának vizsgálatán alapulnak, és különösen hasznosak az agyi mikrocirkuláció tanulmányozásában. A lézer-Doppler áramlásmérés (LDF) egy nem-invazív eljárás, amely a Doppler-effektus elvén alapul. Ez a módszer a mozgó vörösvértestek által szórt lézerefény frekvenciaváltozásainak érzékelésével nyújt információt a szövetek mikrocirkulációjáról. A technika számszerűsíthető adatokat biztosít a véráramlásról kis, megközelítőleg 0,5 mm³-es szöveti térfogatban, miközben valós idejű megfigyelést tesz lehetővé. Ennek ellenére az LDF alkalmazásának korlátai is vannak: a

mérések lokális jellegűek, így az agy egészére kiterjedő mikrocirkulációs vizsgálatok végzésére nem alkalmas (212).

Az intravitális mikroszkópia (IVM) az élő szövetek kapillárishálózatának közvetlen megfigyelésére alkalmas, és az in vivo mikrocirkuláció kutatásának arany standardja. Kétfoton-lézer pásztázó mikroszkóp és fluoreszcens festékek, például fluoreszcein vagy rodamin-alapú molekulák alkalmazásával az IVM nagy felbontású képeket biztosít. Ezzel a technikával tanulmányozható az endotélium permeabilitása, a leukociták mozgása, valamint a glikokálix szerkezete. Állatmodelleken rendkívül részletes eredményeket nyújt, míg emberi alkalmazása elsősorban a körömredő területére korlátozódik, ahol festékanyag nélkül is vizsgálható a mikrocirkuláció (213-214).

A dinamikus optikai koherencia tomográfia (DOCT) egy interferometriai elven működő képalkotó eljárás, amely nagy felbontású, háromdimenziós képeket biztosít az agyi véráramlásról. Az infravörös fényt alkalmazó módszer a kapillárishálózat és a véráramlási mintázatok elemzésére is alkalmas. Az agykéreg felszíni rétegeinek vizsgálatára kifejezetten hatékony, mélyebb struktúrák tanulmányozására kevésbé alkalmazható. A technika fő előnye a valós idejű adatgyűjtés és az időbeli fényintenzitás-változások pontos mérése, amelyek segítségével kimutathatók a kapilláris sűrűség változásai és a mikrocirkulációs rendellenességek (215).

Az oldalsó sötét mezős (Sidestream Dark Field/SDF) képalkotó technika szintén hozzájárul az agyi mikrocirkuláció in vivo vizsgálatához. Az SDF technológiát a vörösvértestek (oxi-)hemoglobin általi fényelnyelése teszi lehetővé, melynek révén a vörösvértestek sötét korongokként jelennek meg a szürke háttéren. Az érsűrűség és a perfundált határrégió (PBR) mérésével az SDF a glikokálix állapotát is képes feltérképezni. Bár ez a módszer rendkívül informatív, alkalmazása steril környezetet igényel, ami bizonyos körülmények között befolyásolhatja az eredményeket, különösen a kisebb erek vizsgálata esetén (216).

Az MRI széles körben alkalmazott módszer az agyi mikrocirkuláció globális és részletes vizsgálatára. A funkcionális MRI (fMRI) a vér oxigénszintjének változását vizsgálja a BOLD (blood oxygen level-dependent) jel segítségével, amely lehetővé teszi a funkcionális lokalizációt és a véráramlási mintázatok feltérképezését. Az fMRI előnyei közé tartozik az egész agyra kiterjedő vizsgálatok lehetősége, bár időbeli felbontása korlátozott és érzékeny a mozgási artefaktumokra (217). Az artériás spinjelölés (ASL) perfúziós kontraszton alapuló

módszere szintén hasznos a CBF változásainak mérésében. A dinamikus kontrasztanyag-alapú MRI (DCE-MRI) pedig gadolínium-alapú kontrasztanyagokat használ a perfúzió és az érfali permeabilitás vizsgálatára, különös tekintettel a vér-agy gát integritásának felmérésére (218-219).

Az ultrahang-alapú technikák további non-invazív lehetőségeket kínálnak az agyi mikrocirkuláció vizsgálatára. A TCD az agy nagyobb artériáinak véráramlási sebességét méri, önmagában nem, de stimulációs formában (ideértve az általunk is használt BHT-t) a kapilláris szintű vizsgálatokra is alkalmas. A szuperfelbontású ultrahang képalkotás (SRUI) forradalmasította a mikrocirkuláció kutatását. Az SRUI-ban apró, inert gázt tartalmazó mikrobuborékokat használnak, amelyeket lipid vagy polimer réteg borít. Ezeket intravénásan fecskendezik be, és a véráramban akusztikus jelként működnek. Ez az ultrahang technika lehetővé teszi az érhálózat akár 10 mikrométeres felbontását is, amely meghaladja a hagyományos ultrahang felbontási határát. A SRUI nemcsak a mikrocirkuláció részletes elemzését teszi lehetővé, hanem az érszerkezetek – beleértve a rendkívül kicsi ereket is – pontos feltérképezését is. A módszer különösen hasznos olyan állapotok diagnosztikájában, mint a daganatos elváltozások, diabeteses komplikációk vagy érlemezés (220).

Az agyi mikrocirkuláció képalkotási módszerei közötti választás a kutatási célok, a kívánt térbeli és időbeli felbontás, valamint az invazivitás mértéke alapján történik. Az új hibrid technológiák gyors fejlődése ígéretes lehetőségeket kínál az agyi mikrovaskuláris fiziológia és patológia megértésében, hozzájárulva a diagnosztikai és terápiás megközelítések további finomításához.

2.2.4.2.4 Doppler ultrahang vizsgálatok

2.2.4.2.4.1 Carotis intima-media vastagság (c-IMT)

Az arteria carotisok atherosclerotikus elváltozásai klinikai szempontból kiemelt figyelmet érdemelnek, mivel nemcsak a lokális, hanem a szisztémás érlemezés könnyen vizualizálható markerei is. Egy tanulmány szerint a szignifikáns carotis szűkületben szenvedő betegek 68%-ában találtak koszorúér érintettséget, míg a veseartéria szűkület és a perifériás artériás elzáródásos betegség előfordulása 20%, illetve 21% volt (221).

A szubklinikus érfali elváltozások detektálása non-invazív képalkotó módszerekkel, mint a Doppler ultrahang (Doppler ultrasonography/DUS) és az MRI, lehetséges. Ezek segítségével

vizsgálhatjuk az atherosclerotikus plakkok jelenlétét, szerkezetét és az intima-media vastagságot. Számos konvencionális kardiovaszkuláris kockázati tényező, mint az életkor, a dohányzás, a BMI és a magasvérnyomás, valamint az IMT között szoros kapcsolatot igazoltak. Több vizsgálati eredmény megerősítette az IMT hatékonyságát a kardio- és cerebrovaszkuláris kockázat felmérésében, valamint a generalizált atherosclerosis értékelésében (222-227).

Nem hagyhatók ugyanakkor figyelmen kívül az utóbbi évek ellentmondásos kutatási eredményei sem, amelyek szerint az IMT meghatározása csak csekély többlet prognosztikai értékkel bír kockázatbecslés szempontjából a hagyományos Framingham kockázati tényezők mellett (228-229). Ezt a megállapítást erősítette *Den Ruijter és munkatársai* 11 éves utókövetés után végzett metaanalízise is (230). Az ellentmondásos szakirodalmi adatok vezettek oda, hogy az egyes szakmai irányelvek javaslatai eltérnek az IMT kardiovaszkuláris kockázatfelmérsben betöltött használhatóságával kapcsolatban (231-232). Ennek kiküszöbölése érdekében *Polak és munkatársai* kor, nem és faj specifikus normál értékeket határoztak meg a c-IMT-re, amelyek jelentősen növelték a módszer kockázatbecslési értékét (233).

Tovább komplikálja a kérdéskört, hogy az IMT mérésére különböző ultrahang protokollok léteznek, amelyek eltérnek a vizsgált carotis szegmens helyében (carotis communis/interna/bifurkáció), a mérés típusában (kézi/automatikus IMT detektálás), illetve a mért/számított IMT értékeit illetően (átlagos/maximális IMT). A jelenlegi mérési irányelvek az átlagos IMT mérését javasolják a carotis communis bifurkáció előtti 1 cm-es szakaszán, a Doppler vizsgálófejtől távolabb eső falán egy milliméterenként végzett, 10 mérés eredményéből meghatározva (234).

A carotis IMT alapvetően ígéretes eszköznek tűnik a kardiovaszkuláris kockázatfelmérsben, azonban ehhez nemzetközi metodikai standardok, valamint jól definiált normáltartományok bevezetésére van szükség. Ezek figyelembevételével az IMT a szubklinikus atherosclerosis markere lehet (42-44), segítve a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek prevencióját.

2.2.4.2.4.2 Légzésvisszatartásos teszt (BHT)

A BHT egy egyszerű és nem-invazív módszer az agyi vazomotoros reaktivitás (VMR) értékelésére TCD-vel (235-238). Klinikai környezetben arra használják, hogy értékeljék a CV rendszer képességét a szén-dioxid (CO₂) koncentrációjának változásaihoz való alkalmazkodására. A VMR-i kapacitás kiváltására/tesztelésére három fő módszer létezik: CO₂

belégzéses provokációs teszt, intravénás (iv.) acetazolamid teszt, valamint a légzésvisszatartásos vizsgálat. A klinikai gyakorlatban leginkább az utóbbi terjedt el, amelyet olyan páciensen lehet elvégezni, aki képes legalább 30 másodpercig visszatartani a lélegzetét.

A légzés visszatartása során az artériás CO₂ szintje emelkedik, hiperkapnia lép fel, melyre az agy kompenzatórikusan az erek vazodilatációval reagál, s ez lokálisan a véráramlás növekedését eredményezi. A TCD lehetővé teszi az agyi artériák véráramlási sebességének mérését. A légzés visszatartása alatt monitorozhatók ezek a változások, így értékelhetővé válik az agy vazomotoros reakcióképessége.

A módszer leggyakoribb klinikai felhasználási területei közé tartozik a CV betegségek kimutatása, amelyek a véráramlási sebesség tompább vagy késleltetett növekedésével járnak (239-240). Bizonyos műtétek előtt, különösen carotis endarterektómia vagy szívműtét, a légzésvisszatartásos tesztek az intraoperatív cerebrális ischaemia kockázatának felmérésére alkalmazhatók. Az agyi autoreguláció értékelésében is kulcsfontosságú lehet traumás agysérülés vagy szubarachnoidális vérzés után. A légzés visszatartása segítségével kimutathatók az agyi erek korai kóros változásai, különösen magas stroke kockázatú csoportokban. Nem-invazív jellege miatt a légzésvisszatartásos teszteket kutatási környezetben is használják az agyi hemodinamika tanulmányozására.

A teszt során a beteget légzés visszatartásra kérik, amely normál esetben a vizsgált artériában az áramlási sebesség emelkedését eredményezi. A keringési viszonyok felmérhetők a nyaki erek vonatkozásában az arteria carotisokon, míg az agy esetében az arteria cerebri media (ACM) transzkraniális vizsgálata javasolt. Az eredményeket a provokáció előtti áramlási sebesség növekedési mértéke alapján értékelik. A teszt procedúrában, illetve a normál tartományokat illetően nem áll rendelkezésre egységes, nemzetközileg elfogadott vizsgálati protokoll, bár a legtöbb irodalmi adat szerzője a légzésvisszatartás idejét 30 másodpercrek, és az áramlási sebesség növekedését normál esetben 30% felettinek határozza meg (241-242).

A TCD fontos eszköz az agyi véráramlási dinamikák értékelésére, és különösen hasznos az agyi autoregulációs kapacitás mérésére.

2.2.4.2.5 Neurométer®

A diabeteses PNP diagnosztizálásában a beteg anamnézise és alapos fizikális vizsgálata alapfeltétel, melybe beletartozik a vibrációs küszöb kalibrált hangvilla teszttel történő

meghatározása is. A perifériás idegi működés megítélése pontos, kvantitatív módon, szenzoros – elektrofiziológiai vizsgálatok segítségével történhet. A CPT mérése Neurometer® segítségével megbízható módszernek bizonyult a diabeteses PNP értékelésére (243-244). A technológia már több mint 30 éve elérhető és egyre szélesebb körben alkalmazzák mind klinikumban, mind humán kutatásokban.

A Neurometer® CPT vizsgálat során három idegrost alpopuláció funkciói is vizsgálhatók (54-55): a vastag mielinizált A-béta rostok, a vékony mielinizált A-delta rostok és a vékony mielinizálatlan C-rostok. Az eljárás lényege az áramérzet meghatározásán alapszik, amelyet a test felszínén végzett alacsony feszültségű elektromos impulzusok leadásával váltanak ki. A CPT vizsgálat során szinuszos váltakozó áram formájában egy rövid inger kerül leadásra három különböző frekvencián: 2 kHz, 250 Hz és 5 Hz. A 2000 Hz-es inger specifikusan a vastag mielinhüvelyes rostok válaszait indukálja, míg az 5 Hz-es inger a mielinhüvely nélküli idegek válaszait váltja ki. Az elektródákat a mutató- vagy hüvelykujj disztális két oldalán szimmetrikusan helyezik fel a kézen (a nervus medianus ingerlése), a lábon pedig a hallux disztális dorzális felszínére (a nervus peroneus ingerlése) helyezett két elektródán keresztül történik az inger leadás. Az áramerősséget fokozatosan emelik és a résztvevőket stimulus érzékelésének pillanatában valamilyen visszajelzésre (legtöbbször gombnyomás) kérik. Ez alapján a CPT értékek automatikusan, általában számítógépes program segítségével, generálódnak.

A CPT értékelése hasznos módszer tehát perifériás idegrendszeri betegségekben a bőrérzékelés vizsgálatára. Alkalmazásával lehetőség van mind klinikai, mind szubklinikus vékony és vastag rost károsodása okozta NP felismerésére. Bár jelentős irodalmi háttér szól az eszköz számos előnyös tulajdonsága mellett (245), a nemzetközileg elfogadott metodikai vagy normál tartomány definiálási protokollok hiánya limitáló tényezőnek tekinthető alkalmazásában.

3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, igazolt T2DM nélkül) és T2DM-es (függetlenül a BMI-től) betegekre. A betegek a szakrendelői/háziorvosi keretek között rendszeres orvosi kontroll alatt állak. 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 gyulladásozó 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.

3.2 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.

3.3 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 glükózsint 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.

3.4 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 (205). Ezt követően a CT felvételeken a testkontúrt (zöld vonal) és a hasi üreget (piros vonal) reprezentáló ROI-t (region of interest) manuálisan jelöltünk ki (**1.** reprezentatív **ábrának** megfelelően). A zsírszövet szelekcióját a -190 és -30 HU közti tartományban végeztük. A SAT és VAT mennyiségét a zöld és piros vonalak közötti, illetve a piros vonal alatti szegmentált pixelek száma és térfogata alapján határoztuk meg. (Az érintett résztvevők közül heten nem járultak hozzá a CT képalkotó felvételek készítéséhez.)



1. ábra: Az L1-es csigolya szintjében készült transzaxiális síkú, alacsony dózisu CT-szelet, amely a hasi zsírszöveti szegmentáció félautomata módszerét ábrázolja. A zöld vonal a test kontúrját, a piros a hasüregét jelöli. A SAT és VAT értékeket a zöld és piros ROI-k között, illetve a piros ROI-n belül a szegmentált pixelek számával adtuk meg.

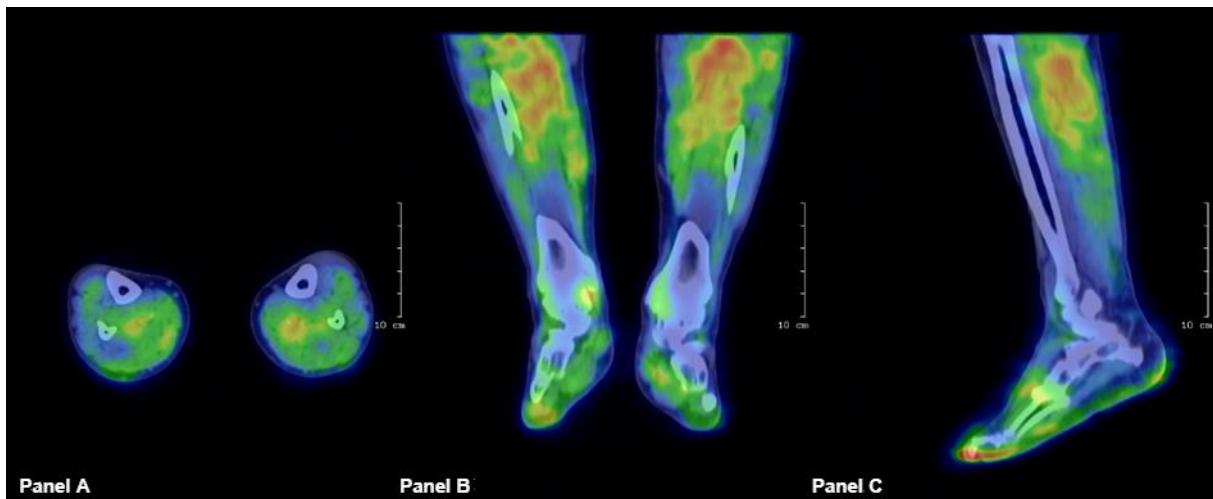
CT, komputer tomográfia; L1-es csigolya, lumbális 1-es csigolya; ROI, region of interest; SAT, szubkután zsírszövet; VAT, viszcerális zsírszövet.

3.5 Perfúziós vizsgálatok SPECT-tel

3.5.1 Perifériás perfúzió

Az alsó végtagok perfúziójának meghatározása a *Képes és munkatársai* (39) által kidolgozott protokoll alapján történt. A SPECT/CT képalkotást 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 végeztük el az AnyScan[®]

TRIO SPECT/CT készüléssel (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 dózisú CT-t használtunk, a képek utófeldolgozása pedig a Tera-Tomo Q SPECT rekonstrukciós módszerrel történt (Mediso Kft., Budapest, Magyarország). Az alsó végtagok tracer felvételének számszerűsítése a suralis izmokra helyezett 1 cm átmérőjű VOI-kból történt (a **2. ábrán** látható módon). 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).



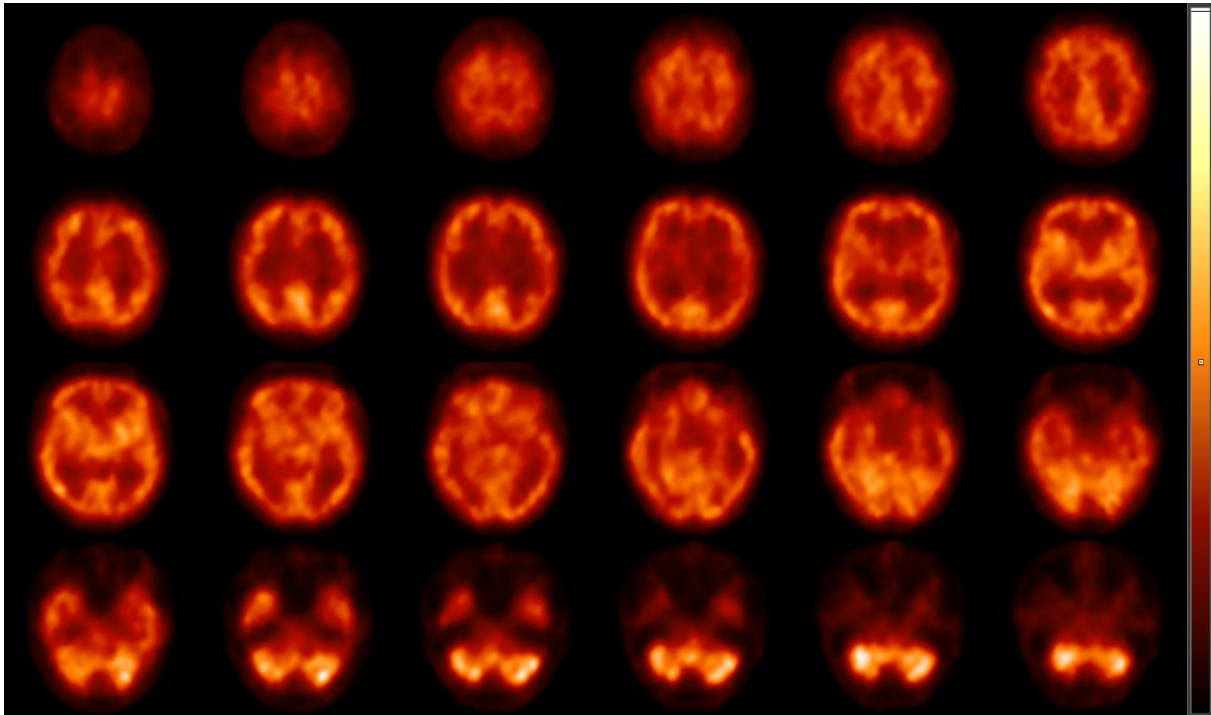
2. ábra: Transzaxiális (A panel), koronális (B panel) és szagittális (C panel) síkú [99mTc]Tc-HMPAO SPECT/CT fúziós képek az alsó végtagokról, amelyek a radiofarmakon beadása után 15 perccel készültek AnyScan® TRIO SPECT/CT készüléssel (Mediso Kft., Budapest, Magyarország). A színek erőssége az alsó végtagok tracer felvételének mértékét jelzi, amely a perfúzióval korrelál. (Minél világosabb/melegebb/pirosabb a szín, annál kifejezettebb a terület perfúziója.)

HMPAO, hexametilpropilén-amin-oxim; SPECT/CT, egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás/komputer tomográfia.

3.5.2 Agyi perfúzió

A [99mTc]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. A nyugalmi állapotban készült reprezentatív transzaxiális síkú agyi perfúziós SPECT képek a **3. ábrán** láthatók. (A vizsgálati résztvevők közül hatan nem vettek részt a perfúziós SPECT képalkotási folyamatban.)



3. ábra: Nyugalmi állapotban készült, transzaxiális síkú $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ agyi perfúziós SPECT képek. A dinamikus SPECT felvételek 740 MBq $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ intravénás beadását követően, AnyScan[®] S Flex SPECT kamerával készültek (Mediso Kft., Budapest, Magyarország). A képek reprezentatív jellegűek, azokon perfúziós eltérés nem észlelhető; a jobb és bal féltekék szimmetrikus és egyenletes tracer felvételt mutatnak. Magasabb $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ aktivitás látható az agy szürkeállományban/a kortikális részeken, illetve a bazális ganglionok területén, míg a fehérállomány és a kamrák gyengébb radiofarmakon felvételűek.

HMPAO, hexametilpropilén-amin-oxim; SPECT, egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás.

3.6 Carotis intima-media vastagság (c-IMT)

A c-IMT meghatározásához Philips HD 11 XE ultrahang készüléket használtunk $7,5 \text{ MHz}$ -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.

3.7 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 (241-242). 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.

3.8 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 $\text{átlag CPT} + 2\text{SD}$ és a $\text{CPT} + 4\text{SD}$ 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.

3.9 Statisztika

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

4 EREDMÉNYEK

4.1 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 obez csoport esetében szignifikánsan magasabb BMI értékeket mértünk, mint a cukorbetegek körében (*centrális mérés: T2DM csoport: $33,57 \pm 5,86$, obez csoport: $38,07 \pm 6,06$; perifériás mérés: T2DM csoport: $32,95 \pm 5,10$, obez 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: $8,86 \pm 3,14$, obez csoport: $5,45 \pm 0,55$; perifériás mérés: T2DM csoport: $8,97 \pm 3,41$, obez csoport: $5,44 \pm 0,52$; $p < 0,001$) és a HbA1c értékek (*centrális mérés: T2DM csoport: $7,56 \pm 1,25$, obez csoport: $5,51 \pm 0,32$; perifériás mérés: T2DM csoport: $7,61 \pm 1,18$, obez 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 mikrocirkulációval foglalkozó kutatási anyag laboratóriumi vizsgálatainak és antropometirai méréseinek eredményeit az **1/A. táblázat**, a perifériás vizsgálati adatokat a **1/B. táblázat** részletezi.*****

1/A. táblázat

parameter (normál tartomány)	2-es típusú diabeteses betegek (n=52)		Nem diabeteses, elhízott betegek (n=47)	
	átlag	SD	átlag	SD
életkor (év)	50,71	7,74	51,53	9,68
BMI (18,5- 24,9 kg/m ²)	33,57	5,86	38,07 **	6,06
HbA1c (4.2-6.1%)	7,56	1,25	5,51**	0,32
glükóz (3.6-6 mmol/L)	8,86	3,14	5,45**	0,55
C-peptid (350-1170 pmol/L)	765,77	453,94	864,43*	395,70
inzulin (4.3-20 mU/L)	14,21	10,87	17,34	10,18

1/B. táblázat

parameter (normál tartomány)	2-es típusú diabeteses betegek (n=40)		Nem diabeteses, elhízott betegek (n=32)	
	átlag	SD	átlag	SD
életkor (év)	50,98	6,95	51,47	10,45
BMI (18,5- 24,9 kg/m ²)	32,95	5,10	38,81 **	6,08
HbA1c (4.2-6.1%)	7,61	1,18	5,53**	0,29
glükóz (3.6-6 mmol/L)	8,97	3,41	5,44**	0,52
C-peptid (350-1170 pmol/L)	741,20	464,71	855,16*	414,23
inzulin (4.3-20 mU/L)	13,61	10,53	17,61*	10,33

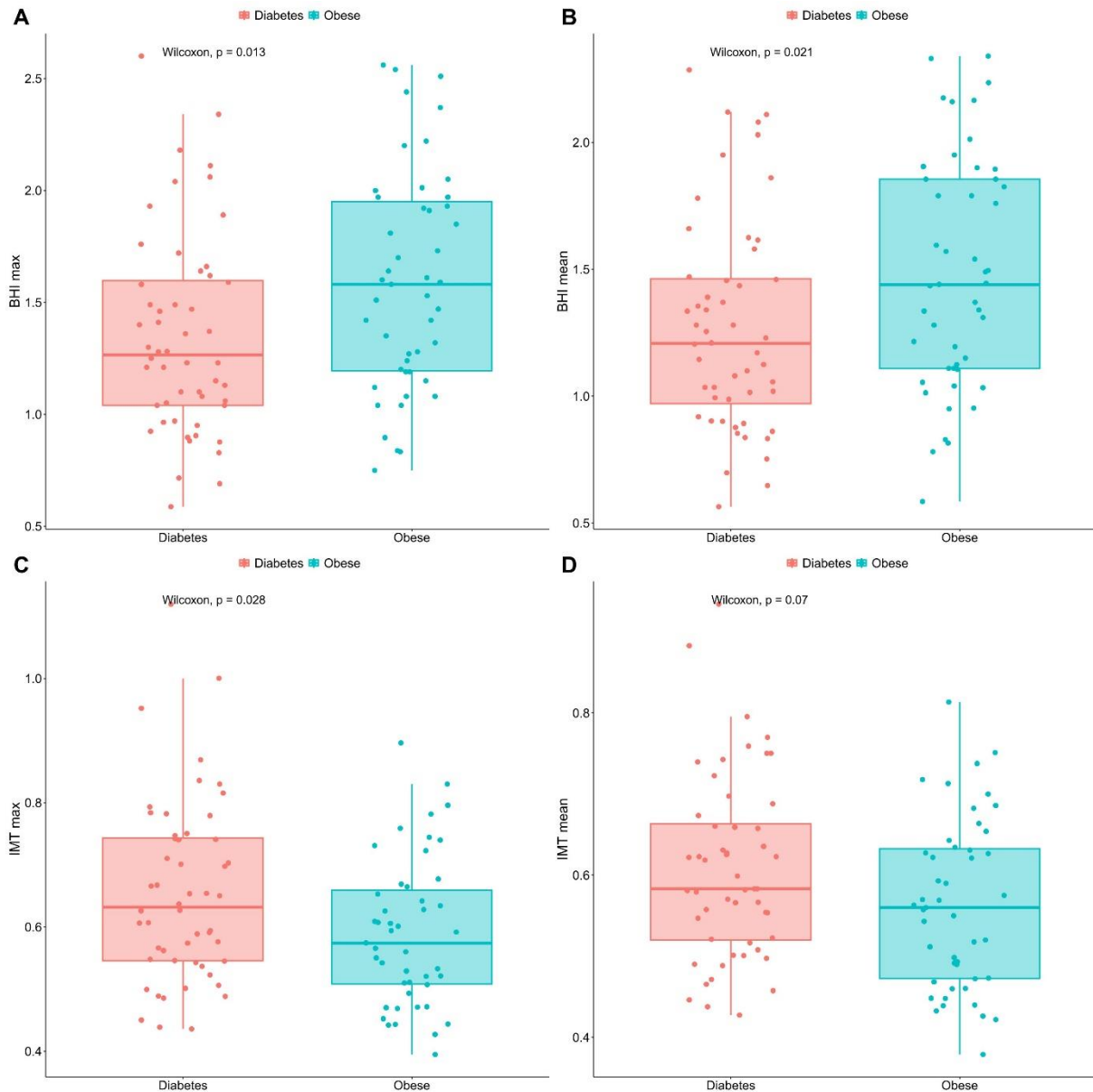
1. táblázat: A centrális (1/A) és perifériás (1/B) keringési vizsgálatok antropometriai adatai és a glükóz homeosztázist jellemző mutatók 2-es típusú cukorbetegségben és elhízásban szenvedő betegek esetében. Csillagokkal jeleztük a két csoport között szignifikánsan eltérő paramétereket: $p \leq 0,05$ (*) és $p \leq 0,01$ (**).

BMI, testtömeg-index; C-peptid, összekötő fehérje; HbA1c, glikált hemoglobin; SD, szórás.

4.2 A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai

4.2.1 Keringési vizsgálatok

Csoport összehasonlítás során nem igazolódott szignifikáns különbség a cukorbetegek és az elhízottak CBF-je között ($p > 0,05$); azonban BHT alapú provokáció után az obese alcsoportban kifejezettebb véráramlás növekedést regisztráltunk ($p < 0,05$, **4/A,B ábra**). 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 ($p = 0,07$). Utóbbi eredmények a **4/C,D ábrán** láthatók.

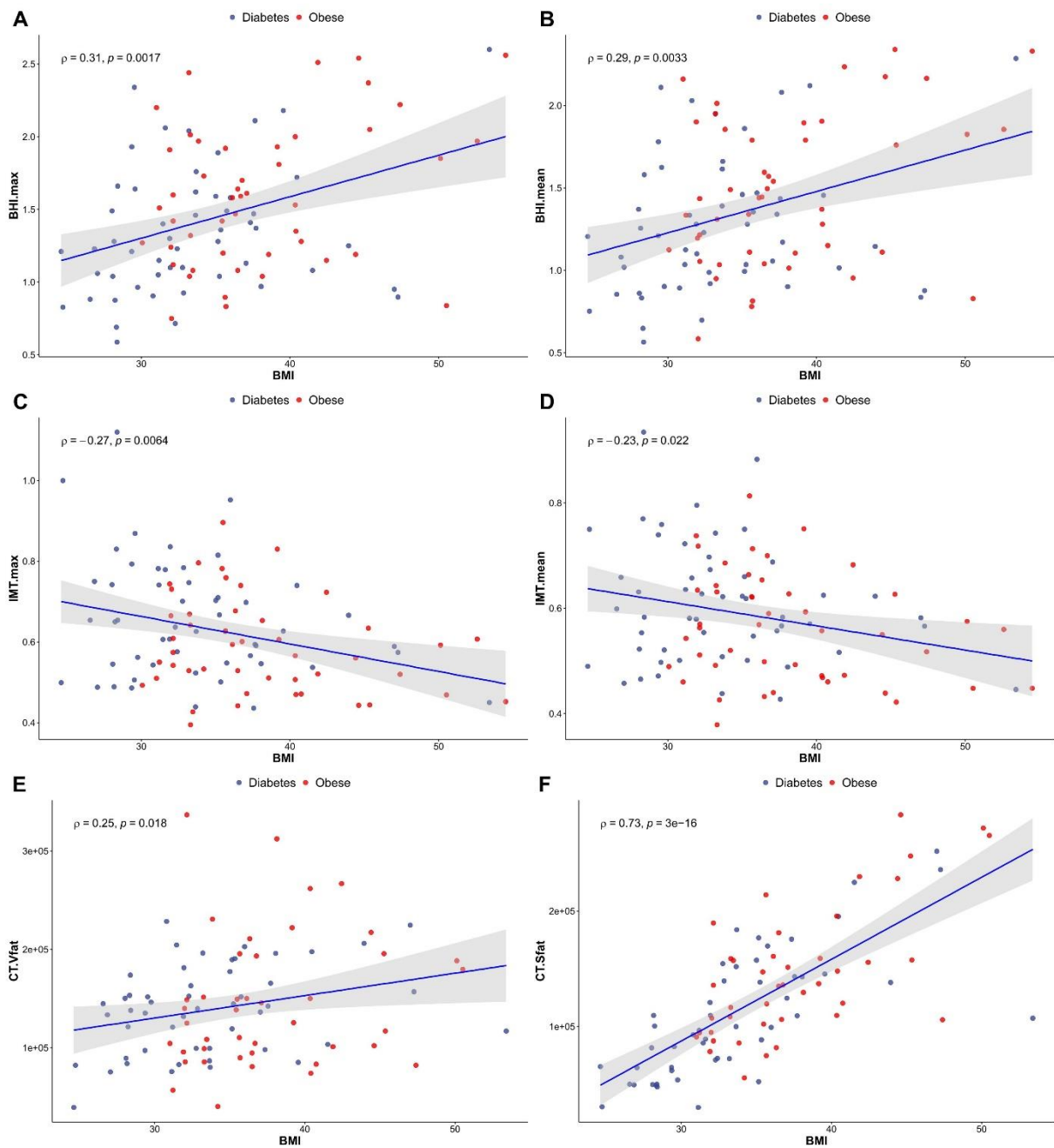


4. ábra: A T2DM és nem diabeteses elhízott betegek maximális és átlagos BHI (**A,B**) és IMT (**C,D**) értékeinek összehasonlítása box-plot segítségével. A BHI értékeket légzésvisszatartási

teszt után számoltuk ki. A piros pontok a cukorbeteg, a zöld pontok az elhízott résztvevőkre vonatkoznak. A szignifikancia határ $p < 0,05$ volt. A résztvevő betegek száma (**A–D**): $n = 99$.

BHI, légzésvisszatartásos index; max., maximum; IMT, intima-media vastagság; T2DM, 2-es típusú diabetes mellitus.

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 ($p < 0,005$, **5/A,B ábra**). Ezzel ellentétben, a **5/C,D ábrának** megfelelően, 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).



5. ábra: A BMI és a BHI (**A,B**), valamint az IMT (**C,D**) közötti korrelációk a T2DM-es és nem cukorbeteg, elhízott betegpopulációban. Az **E** és **F** panelek a hasi zsíreloszlás BMI-hez viszonyított változását mutatják. (**E**): viscerális zsír, (**F**): szubkután zsír. A piros pontok az elhízott betegeket, a kékek a diabeteseseket jelzik. A szignifikancia határ $p < 0,05$ volt. A vizsgálati alanyok száma (**A–D**): $n = 99$; (**E,F**): $n = 92$.

BMI, testtömeg-index; BHI, légzésvisszatartásos index; IMT, intima-media vastagság; T2DM, 2-es típusú diabetes mellitus.

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), amit azt a **5/E,F ábra** mutatja.

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 ($p > 0,05$).

4.2.2 Idegi vezetékes tesztek

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

4.3 A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai

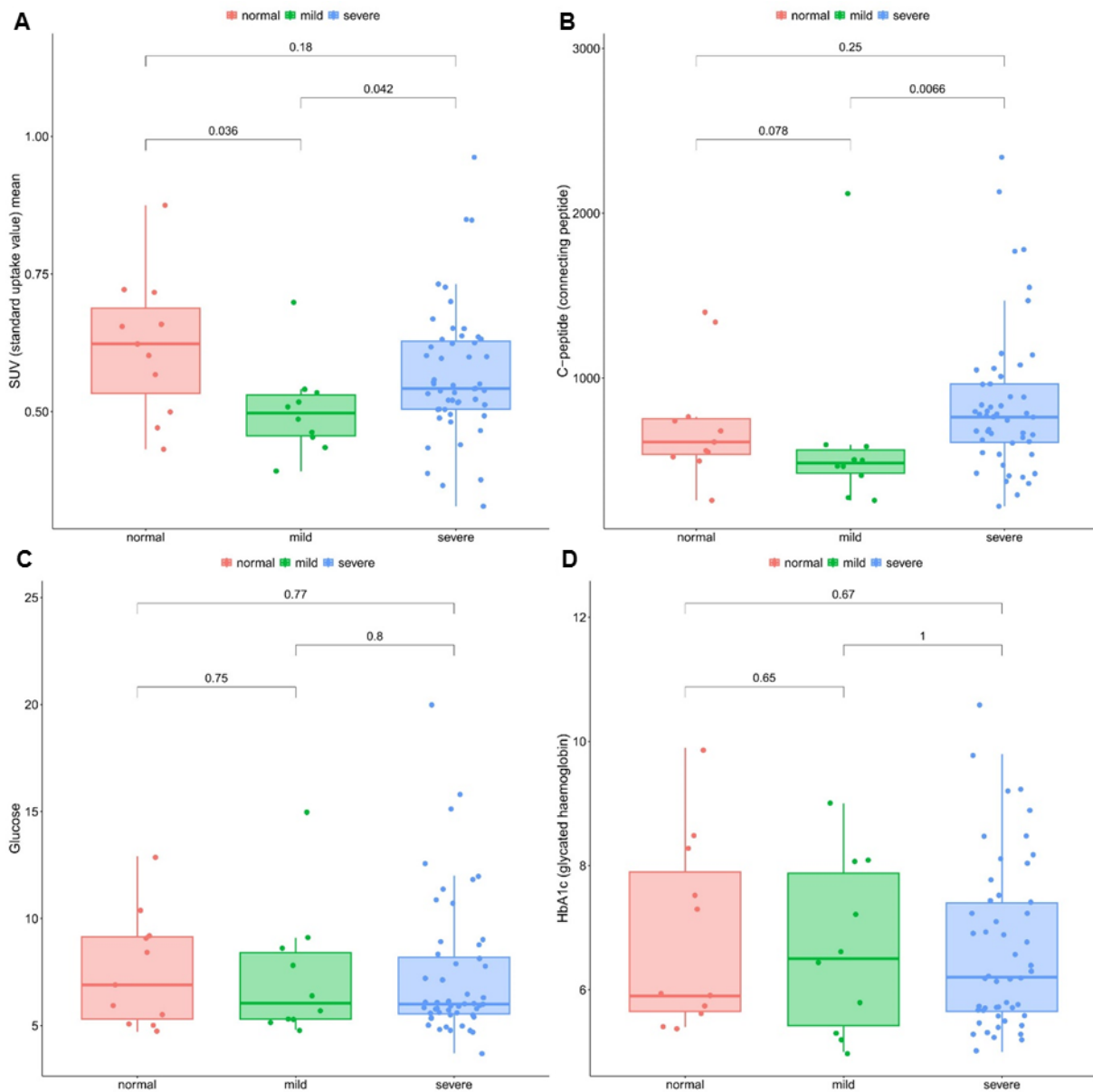
4.3.1 Perfúziós vizsgálatok

Az alsó végtagi SPECT vizsgálatok csoportösszehasonlítása során szignifikáns különbségeket igazoltunk a két vizsgálati populáció perifériás perfúziójában (SUV_{mean} bal láb: 0,53±0,11 és 0,64±0,13 a cukorbeteg és az elhízottak esetében; illetve SUV_{mean} jobb láb: 0,52±0,09 és 0,6±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 HbA1c 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 ($p = 0,081$, $\rho = -0,21$).

4.3.2 Idegi vezetékes tesztek

A fennálló metabolikus betegség típusától függetlenül, a Neurométer[®] vizsgálatok csoportösszehasonlításai szignifikáns különbségeket mutattak a NP altípusok perifériás mikrokeringésében (6/A ábra). 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.



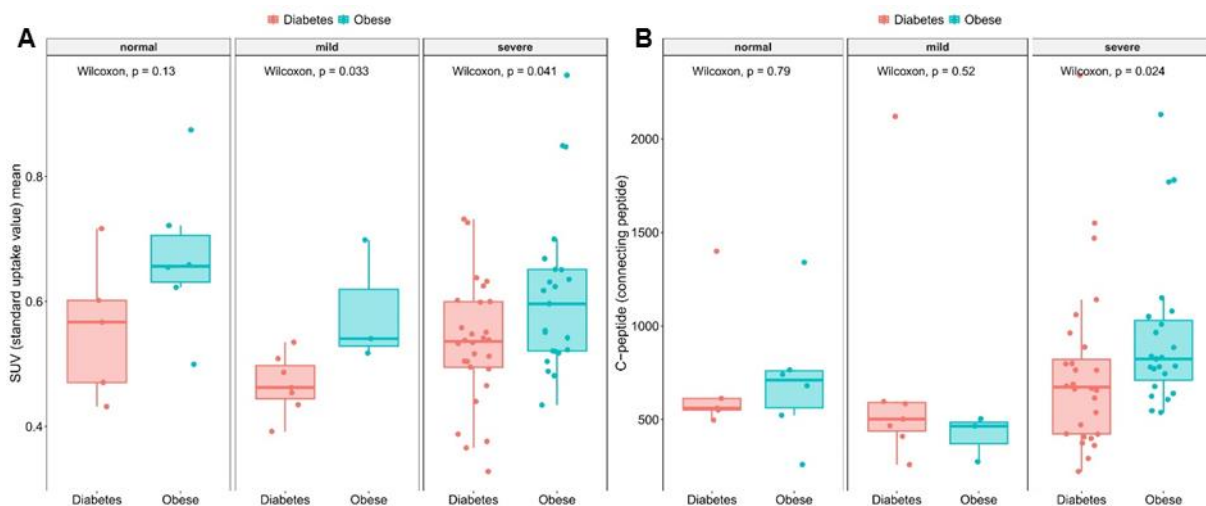
6. ábra: Az alsó végtagi perfúzió (A panel), a C-peptid (B panel), az éhgyomri glükóz- (C panel) és HbA1c (D panel) szinteket összehasonlító box-plotok a különböző neuropátia alcsoportokban. A piros pontok a nem-neuropátiás, a zöldek az enyhe-neuropátiás résztvevőket, a kék pontok pedig a súlyos-neuropátiában szenvedő betegeket jelzik. Az alsó végtagok átlagos radiofarmakon felvételét SUV egységekben fejeztük ki. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értéken állapították meg.

C-peptid, összekötő fehérje; HbA1c, glikált hemoglobin; SUV, standard felvételi érték.

Az **6/B ábra** szerint 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 ($p < 0,05$), s amint azt a **7/A ábra** jelzi, 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 ($p < 0,05$, **7/B ábra**).



7. ábra: Az **A** és a **B** panel box-plotjai az alsó végtagi perfúziót és a C-peptidszinteket ábrázolják a különböző neuropátia alcsoportokon belül a diabeteses és az elhízott betegek esetében. Piros pontok: cukorbeteg, kék pontok: elhízottak. Az alsó végtagok radiofarmakon felvételét SUV egységekben fejeztük ki. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értéken állapították meg.

C-peptid, összekötő fehérje; SUV standard felvételi érték.

Az éhgyomri vércukor és a HbA1c szintek is szignifikáns különbségeket mutattak a NP alcsoportok összehasonlításakor ($p < 0,001$, **2. táblázat**).

2. táblázat

Paraméter	Nem neuropátiás		Enyhe neuropátiás		Súlyos neuropátiás	
	2-es típusú diabeteses betegek	Nem diabeteses, elhízott betegek	2-es típusú diabeteses betegek	Nem diabeteses, elhízott betegek	2-es típusú diabeteses betegek	Nem diabeteses, elhízott betegek
Betegszám	5	6	7	3	28	23
életkor (év)	49,8±8,26	56,17±8,89	48,43±7,00	51,0±16,09	51,82±6,79	50,3±10,24
BMI (kg/m ²)	36,32±8,71	39,82±7,53**	30,61±3,33	35,26±1,69**	32,94±4,51	39,01±6,08**
Glükóz (mmol/L)	10,0±1,77	5,52±0,8**	8,24±3,33	5,13±0,29**	8,97±3,68	5,46±0,46**
HbA1c (%)	8,3±1,03	5,65±0,23**	7,31±1,13	5,17±0,15**	7,56±1,2	5,55±0,29**
C-peptid (pmol/L)	724,2±380,02	717,83±357,83*	705,43±634,14	415,00±122,88*	753,18±447,94	948,39±413,11*
inzulin (mU/L)	13,5±12,44	17,17±7,28*	13,98±14,12	6,23±3,69*	13,54±9,64	19,2±10,8*

2. táblázat: A neuropátiás alcsoportok alapadatai átlag±SD formában megadva. A csillaggal jelöltük azon változókat, melyek szignifikánsan különböztek a neuropátia különböző súlyossági fokai szerinti alcsoportokon belül a 2-es típusú cukorbeteg és a nem diabeteses elhízott betegek között: $p \leq 0,05$ (*) és $p \leq 0,01$ (**).

BMI, testtömeg-index; C-peptid, összekötő fehérje; HbA1c, glikált hemoglobin; SD, szórás.

Amit az a **6/C** és **D ábrán** látszik, 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 ($p > 0,05$, **2. táblázat**). A BMI esetében azonban, függetlenül a NP súlyosságától, szignifikáns volt a differencia az elhízott és a cukorbeteg résztvevők között ($p < 0,001$, **2. táblázat**).

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 Általános

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.

5.2 A centrális mikrocirkuláció vizsgálatai

Értekezésem első részében a metabolikus betegségek központi idegrendszeri mikrocirkulációs hatásai kapcsán szerzett megfigyeléseinket és azok tudományos elemzését összegzem.

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 megelőzése 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 (38). 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 kontrollcsoporthoz képest 15%-kal alacsonyabb kortikális véráramlást regisztráltak (246). *Cui és kollégái* pedig a T2DM-es betegek hátsó cinguláris kéregében, prekuneuszában és kétoldali okcipitális lebenyében mértek csökkent CBF-et (22). 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 melletti csökkent regionális CBF-et talált számos Brodmann áréában (8, 9, 10, 11, 32, 44) illetve a prefrontális kéregben (247). 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 (38). *Káplár és munkatársai* korábbi közleményében pedig azt igazolták, hogy T2DM-ben a frontális kéreg keringése nagyobb mértékben csökken, mint T1DM-ben (248).

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 erei 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 (14). 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 (249). 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 (250).

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 peritériás NP-tól.

A részletes korrelációs elemzéseink alapján, *Képes és munkatársai* méréseihez hasonlóan (38), 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 (251), míg *Rodríguez-Flores és kollégái* tanulmányában a BMI negatív összefüggést mutatott a CVR-rel (252). Nyolcvanöt normál testsúlyú ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) és ugyancsak nyolcvanöt elhízott nem diabeteses, nem hipertóniás résztvevő ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) vazomotoros reaktivitásának összehasonlításakor szignifikánsan alacsonyabb BHI-t találtak az elhízott csoportban a kontrollokhöz 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 7750 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 (253).

A BMI-vel kapcsolatos összefüggések mélyrehatóbb megértése érdekében a vizsgálati alanyaink esetében alacsony dóziszú CT-vel mértük a viszcerális és szubkután hasi zsír eloszlási mintázatot. Ennek segítségével megállapítottuk, hogy az általunk vizsgált betegcsoportokban a szubkután és viszcerális 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 kedvezőtlenebb agyi keringési paramétereket (32). 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 viszcerális, mind a szubkután típusú zsírszövet mennyisége között (251).

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 (254). 120 egészséges önkéntes DUS-os eredményeinek értékelése során *Zavoreo és Demarin* előrehaladottabb életkor mellett csökkenő BHI-t mért, mely eredmény szintén megfelelt aktuális megállapításainknak (41).

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 (255). Eredményeinkkel megegyezően, *Catafau és munkatársai* [99mTc]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 (256).

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 (58,257). 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 (258). Az utóbbi jelenség valószínűleg az inzulinrezisztencia állapotában megemelkedett inzulinszint következménye, amely a C-peptiddel együtt fokozottan termelődve hozzájárulhat a sejtproliferációhoz és a nagyerek érlemeszesedéséhez. Továbbá érdemes kiemelni, hogy utóbbi tanulmányban olyan betegek szerepeltek, akikre magasabb C-peptidszintek, hosszabb betegség tartam, valamint kedvezőtlenebb szénhidrát-anyagcsere-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.

5.3 A perifériás mikrocirkuláció vizsgálatai

Dolgozatom második fele a metabolikus betegségek perifériás idegrendszeri mikrocirkulációra gyakorolt hatásaival foglalkozó kutatási eredményeinket és az ezekből levont következtetéseket tárgyalja.

A alsó végtagokon [99mTc]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 (259-260), *Képes és munkatársai* pedig „proof-of-concept” tanulmányukban [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT módszert alkalmaztak ilyen célokra (39). 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 (261). Nem-invazív angiológiai/mikroreológiai tesztek rosszabb perfúziós paramétereket mutattak ki előrehaladottabb stádiumú, kifejezettebb perifériás keringési elégtelenség tüneteivel rendelkező cukorbeteg esetében, mint enyhébb panaszok mellett (262). 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 fotopletizmográfiás 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 (31,257), vagy a gyulladáscsökkentő és antiapoptotikus hatásait (154).

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 (39,261) és az éhgyomri glükózsintek (39) negatív korrelációt mutattak az alsó végtagok perfúziójával, mely szemben az agyi keringés kiváló alkalmazkodó képességével, a perifériás mirokeringés 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 (amint az a **6/A** és **B** ábrán látható). 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 mikrovaskuláris funkciókra kifejtett pozitív biológiai hatásának bizonyítékai – korábbi kutatási adatokkal összecsengően (154,263-264) – arra utalnak, hogy a C-peptid jelentős védőhatást fejt ki a perifériás mikrovaskuláris 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 (265), 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 (118-121). 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 (266). 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 (39). Kutatásuk során továbbá a HbA1c szintek is szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az idegvezetési funkciókkal cukorbetegségben, ami szintén ellentmond jelenlegi eredményeinknek (39), 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.

5.4 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.

5.5 Új megállapítások

1. A centrális keringési paraméterek többváltozós/többszempon­tú 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 diabetesek BHI értéke szignifikánsan alacsonyabb az elhízottakhoz képest, ami a diabetes 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 okának az abdominális zsír eloszlását (a BMI növekedésével párhuzamosan a metabolikusan semleges szubkután zsír mennyisége nagyobb arányban nő), valamint IMT kapcsán az obzítás csoport szignifikánsan nagyobb BMI értékét, továbbá az agyi reaktivitásra vonatkozóan a mikrokeringés C-peptidszinttel való összefüggését tartjuk valószínűk.
3. A C-peptidet a perifériás és centrális mikrocirkulációs eltérésekkel szembeni protektív faktorként azonosítottuk T2DM-ben és obezításban. Ezt igazolta a BMI-vel emelkedő plazma kontrációja 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 cukorbetegé. Ez a felismerés a neuropátia kialakulására vonatkozó azon nézetet erősíti, miszerint obezitásban 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 (éhszomri 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.

6 ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY

6.1 Magyar nyelvű

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 ([99mTc]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 vizsgálatok 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.

6.2 Angol nyelvű

Investigating the microcirculatory abnormalities associated with T2DM and obesity is a major research focus today, given the widespread prevalence of these diseases and the serious health complications they cause.

In our study we included and compared individuals with metabolic disease (T2DM/obese, non-diabetic) and further grouped them according to the severity of PNP (NP free/mild NP/severe NP). In our complex study, we used isotopic diagnostic ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$ SPECT) and Doppler ultrasonographic methods (BHI, c-IMT determination) to map the microvascular patterns of these patients and analyzed the effects of peripheral nerve function, glycemic status and anthropometric parameters. A central question of our study was whether the lower limb microcirculatory disturbances seen in PNP associated with metabolic disease are accompanied by central microcirculatory changes.

Our results have provided a new perspective on a number of issues. At rest, we found no significant difference in brain perfusion between the T2DM and obese groups. However, during BHT, we observed a smaller increase in blood flow in diabetic patients, which may indicate the presence of functional central circulatory abnormalities that are more sensitive to detection by these provocation tests. In parallel, the peripheral microcirculation of patients with T2DM was also found to be significantly poorer, and this condition showed a strong correlation with the deterioration of glycaemic parameters.

When anthropometric parameters were examined, age was identified as a significant risk factor for central nervous system vascular abnormalities, especially in the presence of metabolic diseases. Furthermore, we established that when assessing central circulatory parameters, in addition to BMI, it is of particular importance to consider the distribution of abdominal fat.

A significant scientific observation was the complex relationship identified between the degree of neuropathy, peripheral microcirculation, and C-peptide levels. We observed that higher C-peptide levels have beneficial effects on both central and peripheral circulation, and this positive impact could explain the relatively better peripheral circulation in patients with severe-NP and obesity. Our results suggest that, in addition to traditional glycaemic markers, the measurement of C-peptide levels may be critical in predicting microvascular complications, which may be

explained by the vascular protective effects of C-peptide in diabetes and its potential metabolic benefits in obesity.

Another important observation was that, in contrast to the clear association between peripheral microcirculation and neuropathy, no direct connection could be revealed between central microcirculation and the severity of peripheral neuropathy. This phenomenon suggests that the microcirculatory abnormalities associated with peripheral neuropathy are not accompanied by central microcirculatory disturbances.

In conclusion, our research has made a significant contribution to a deeper understanding of the links between metabolic diseases, microcirculatory impairment and peripheral neuropathy. Our results have highlighted the particular importance of considering abdominal fat distribution, in addition to traditional BMI-based body weight assessment, in estimating vascular risk. Apart from this, the impact of C-peptide on microcirculation and metabolic homeostasis may represent a new therapeutic target in the treatment of T2DM and obesity, either to prevent cognitive decline, dementia or lower limb microcirculatory disorders, offering personalized treatment options for patients with metabolic diseases.

7 IRODALOMJEGYZÉK

7.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Claassen J, Thijssen D, Panerai R, Faraci, F. Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101:1487–1559.
2. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):325–36.
3. Ehtewish H, Arredouani A, Omar El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144.
4. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(3):246–55.
5. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging.* 2011;32(11):1932–41.
6. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagaman G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2015;6(5):744–51.
7. Bokura H, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, Yamaguchi S. The association of metabolic syndrome with executive dysfunction independent of subclinical ischemic brain lesions in Japanese adults. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(6):479–85.
8. Muller M, van Raamt F, Visseren FLJ, Kalmijn S, Geerlings MI, Mali WPTM, et al. Metabolic syndrome and cognition in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Neuroepidemiology.* 2010;34(2):83–9.
9. Schuur M, Henneman P, van Swieten JC, Zillikens MC, de Koning I, Janssens ACJW, et al. Insulin-resistance and metabolic syndrome are related to executive function in women in a large family-based study. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(8):561–8.
10. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Albuin C, Muniesa J, Junqué C. Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Neurosci Lett.* 2009;462(1):49–53.
11. Ong LK, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203–34.

12. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020;6134362.
13. An J, Nichols GA, Qian L, Munis MA, Harrison TN, Li Z, et al. Prevalence and incidence of microvascular and macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9:e001847.
14. Tchistiakova E, Anderson N, Greenwood C, MacIntosh B. Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults. *Neuroimage Clin.* 2014;5:36–41.
15. Ivankovic M, Radman M, Gverovic-Antunica A, Tesanovic S, Trgo G, Demarin V. Influence of hypertension and type 2 diabetes mellitus on cerebrovascular reactivity in diabetics with retinopathy. *Ann Saudi Med.* 2013;33:130–33.
16. Machado H, Vieira M, Cunha M, Correia M, Fukui R, Santos R, et al. Metformin, but not glimepiride, improves carotid artery diameter and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinics.* 2012; 67:711–17.
17. Georgakis M, Harshfield E, Malik R, Franceschini N, Langenberg C, Wareham N, et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology.* 2021;96:1732–42.
18. Sun J, Xu B, Zhang X, He Z, Liu Z, Liu R, et al. Mechanisms of Type 2 Diabetes-Related White Matter Intensities: A Review. *Front Public Health.* 2020;8:498056.
19. Kaze A, Santhanam S, Erqou S, Bertoni A, Ahima R, Echouffo-Tcheugui J. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 176:108859.
20. Marini S, Merino J, Montgomery B, Malik R, Sudlow C, Dichgans M, et al. Mendelian Randomization Study of Obesity and Cerebrovascular Disease. *Ann Neurol.* 2020;87:516–24.
21. Morys F, Dadar M, Dagher A. Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:4260–74.
22. Cui Y, Liang X, Gu H, Hu Y, Zhao Z, Yang X, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav.* 2017;11:1248–57.
23. Aghjayan S, Stillman C, Nokali N, Watt J, Richards E, Bertocci M, et al. Differences in adolescent cerebral perfusion as a function of obesity: Results from the FLEX-Brain study. *Obesity.* 2021;29:1171–77.
24. Hadi H, Suwaidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3: 853–76.

25. Ajjan R, Kietsiroje N, Badimon L, Vilahur G, Gorog D, Angiolillo D, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: Which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42:2235–59.
26. Caprio Z, Sorond F. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin N Am*. 2019;103:295–308.
27. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum*. 2017;23:15–39.
28. Potter T, Tannous J, Vahidy F. A Contemporary Review of Epidemiology, Risk Factors, Etiology, and Outcomes of Premature Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:939–48.
29. Anderson C. Progress-Defining Risk Factors for Stroke Prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50:615–6.
30. Ryk A, Łosiewicz A, Michalak A, Fendler W. Biological Activity of c-Peptide in Microvascular Complications of Type 1 Diabetes-Time for Translational Studies or Back to the Basics? *Int J Mol Sci*. 2020;21:9723.
31. Forst T, Kunt T, Wilhelm B, Weber, M, Pfützner, A. Role of C-Peptide in the Regulation of Microvascular Blood Flow. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:176245.
32. Tchernof A, Després J. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.
33. Yates K, Sweat V, Yau P, Turchiano M, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2060–7.
34. Crisan G, Moldovean-Cioroianu N, Timaru D, Andries G, Căinap C, Chis V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5023.
35. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med*. 2001;42(2):259–71.
36. Tam M, Leung SSK, McCarthy M, Mathur M, Gunabushanam G. SPECT Brain Imaging Technique. *Drugs & Diseases Clinical Procedures*. 2020. [online] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2064780-technique?form=fpf>.
37. Quirce R, Carril JM, Jiménez-Bonilla JF, Amado JA, Gutiérrez-Mendiguchía C, Banzo I, et al. Semi-quantitative assessment of cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO SPET in type I diabetic patients with no clinical history of cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(12):1507–13.
38. Képes Z, Nagy N, Budai Á, Barna S, Esze R, Somodi S, et al. Age, BMI and diabetes as independent predictors of brain hypoperfusion. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2021;24(1):11–5.

39. Képes Z, Mikó M, Kukuts K, Esze R, Barna S, Somodi S, et al. Imaging with [99mTc]HMPAO – a novel perspective: investigation of [99mTc]HMPAO leg muscle uptake in metabolic diseases. *Acta Radiol.* 2021;64(1):187–94.
40. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1995;26:96–100.
41. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index and arterial stiffness as markers of vascular aging. *Curr Aging Sci.* 2010;3:67–70.
42. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides A, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women. *Stroke.* 1999;30:841–50.
43. Øy garden H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:005313.
44. Smitha B, Yadav D, Joseph P. Evaluation of carotid intima media thickness measurement from ultrasound images. *Med Biol Eng Comput.* 2022;60:407–19.
45. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;1:225–31.
46. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–24.
47. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3554.
48. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *American Diabetes Association.* 2022;1–32.
49. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;81(7):887–92.
50. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017;8(5):646–55.
51. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86.
52. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract* 2020;49(5):250–5.

53. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME. The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med.* 1994;11(9):872–6.
54. Inceu GV, Veresiu IA. Assessment of Peripheral Diabetic Neuropathy: New versus Conventional Methods. *Springer.* 2014;44:177–80.
55. Inceu GV, Veresiu IA. Measurement of current perception thresholds using the Neurometer– applicability in diabetic neuropathy. *Clujul Med.* 2015;88(4):449–52.
56. Park JH, Won JC. Patterns of Nerve Conduction Abnormalities in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus According to the Clinical Phenotype Determined by the Current Perception Threshold. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):519–28.
57. Bhatt MP, Lim YC, Ha KS. C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Res.* 2014;104(2):234–44.
58. Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(1):145–50.
59. Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *Journal of Women's Health.* 2003;12(2):163–72.
60. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2016. [online] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
61. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 2021;10th edition.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. 2020. [online] Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>
63. American Diabetes Association. *Statistics About Diabetes.* 2020. [online] Available at: <https://www.diabetes.org/about-us/statistics>
64. Li Y, Xu W, Liao Z. Prevalence and risk factors of diabetes in Chinese adults: a national survey. *Journal of Diabetes Investigation.* 2013;4(4):342–9.
65. Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic disparities in health behaviors. *Annual Review of Sociology.* 2010;36(1):349–70.
66. Emberi Erőforrások Minisztériuma—Egészségügyért Felelős Államtitkárság, Egészségügyi Szakmai Kollégium, Magyarország. *Klinikai szakmai irányelv—A cukorbetegség diagnosztizálásáról, az antihyperglykémias kezelésről és a cukorbetegség gondozásáról felnőttkorban.* *Diabetologia Hungarica,* 2017;25(1):1–75.
67. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2021. [online] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

68. Fathi DB. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12(5):783–9.
69. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The Concept of Metabolic Syndrome: Contribution of Visceral Fat Accumulation and Its Molecular Mechanism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(8):629–39.
70. Fahed G, Aoun L, Bou ZM, Allam S, Bou ZM, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
71. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(2):155–9.
72. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):142245.
73. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. Impaired Glucose Tolerance as a Disorder of Insulin Action. *N Engl J Med.* 1988;318(19):1217–25.
74. Schmitz O, Ørskov L, Lund S, Møller N, Christiansen JS, Ørskov H. Glucose Metabolism in Chronic Renal Failure with Reference to GH Treatment of Uremic Children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1993;6(1):53.
75. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med.* 2006;119(5):S10–6.
76. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Ther.* 2012 ;136(1):82–93.
77. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(5):463–91.
78. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An Integrated View of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):685–711.
79. Marasciulo F, Montagnani M, Potenza M. Endothelin-1: The Yin and Yang on Vascular Function. *Curr Med Chem.* 2006;13(14):1655–65.
80. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2005;289(2):H813–22.
81. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(s3):14–23.

82. Pykälistö OJ, Smith PH, Brunzell JD. Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity. *J Clin Invest.* 1975;56(5):1108–17.
83. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2008;57(12):1740–6.
84. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29–33.
85. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation.* 2002;105(5):576–82.
86. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate Restores Endothelium-Dependent Vasodilation Impaired by Acute Hyperglycemia in Humans. *Circulation.* 2001;103(12):1618–23.
87. Uribarri J, Stirban A, Sander D, Cai W, Negrean M, Buenting CE, et al. Single Oral Challenge by Advanced Glycation End Products Acutely Impairs Endothelial Function in Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2579–82.
88. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548–56.
89. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2200–7.
90. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25.
91. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031–41.
92. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, et al. Plasma Carboxy-Terminal Provasopressin (Copeptin): A Novel Marker of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2558–64.
93. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J.* 2008;30(1):107–15.
94. Jacobs M, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJH, Ferreira I, Blaak EE, Feskens EJM, et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):437–44.

95. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J.* 2010;425(1):41–52.
96. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014;223(3):R63–78.
97. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Physiol.* 2007;292(1):C82–97.
98. Dai Y, Mercanti F, Dai D, Wang X, Ding Z, Pothineni NV, et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;437(1):62–6.
99. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;330(6):303–10.
100. Briones AM, Nguyen DCA, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways. *Hypertension.* 2012;59(5):1069–78.
101. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes.* 2003;52(12):2882–7.
102. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(11):4854–8.
103. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847–50.
104. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9).
105. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The Association between Abdominal Visceral Fat and Carotid Stiffness Is Mediated by Circulating Inflammatory Markers in Uncomplicated Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1495–501.
106. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism.* 1999;48(10):1332–5.
107. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):465–77.
108. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 10(5).

109. Shalev D, Arbuckle MR. Metabolism and Memory: Obesity, Diabetes, and Dementia. *Biol Psychiatry*. 2017;82(11):e81–3.
110. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig*. 2012;3(5):413–23.
111. Qiu WQ, Au R, Zhu H, Wallack M, Liebson E, Li H, et al. Positive Association between Plasma Amylin and Cognition in a Homebound Elderly Population. *J Alzheimer's Dis*. 2014;42(2):555–63.
112. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*. 2015;9.
113. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes*. 2005;23(1):9–15.
114. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group: neuropathy and related findings in the diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31–38.
115. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217–28.
116. Britton JP, Barrie WW. Amputation in the diabetic: ten years experience in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl*. 1987;69(3):127–9.
117. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17:400–20.
118. Putz Zs, Tabák AG, Tóth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32(1):181-3.
119. Callaghan BC, Reynolds E, Banerjee M, Chant E, Villegas-Umana E, Feldman EL. Central Obesity is Associated With Neuropathy in the Severely Obese. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1342–53.
120. Grisold A, Callaghan BC, Feldman E. Mediators of diabetic neuropathy—is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(2):103–11.
121. Østergaard L, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Olesen RA, Drasbek KR, Knudsen L, et al. The effects of capillary dysfunction on oxygen and glucose extraction in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2015;58:666–77.
122. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3–22.

123. Jeyam A, McGurnaghan SJ, Blackburn LAK, McKnight JM, Green F, Collier A, et al. Diabetic neuropathy is a substantial burden in people with type 1 diabetes and is strongly associated with socioeconomic disadvantage: a population-representative study from Scotland. *Diabetes Care*. 2020;43: 734–42.
124. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69:1000–10.
125. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5:41.
126. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6):CD007543.
127. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics*. 2008;120:1–34.
128. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(22):12222–6.
129. Morales J, Li L, Fattah FJ, Dong J, Bey E, Patel M et al. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2014;24:15–28.
130. Obrosova IG, Drel VR, Pacher P, Ilnytska O, Wang ZQ, Stevens MJ, et al. Oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy: the relation is revisited. *Diabetes*. 2005;54:3435–41.
131. Pacher P, Szabo C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1568–80.
132. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:598–604.
133. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology*. 2007;148:548–58.
134. Davidson EP, Coppey LJ, Calcutt NA, Oltman CL, Yorek MA. Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:306–18.

135. Yorek MS, Obrosova A, Shevalye H, Holmes A, Harper MM, Kardon RH, et al. Effect of diet-induced obesity or type 1 or type 2 diabetes on corneal nerves and peripheral neuropathy in C57Bl/6J mice. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20:24–31.
136. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2009;58:1634–40.
137. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res.* 2011;1370:64–79.
138. Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, Hong Y, Cerri F, Lopez I, et al. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2010;120:477–89.
139. Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia.* 2010;53:160–69.
140. Chowdhury SK, Smith DR, Fernyhough P. The role of aberrant mitochondrial bioenergetics in diabetic neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 2013;51:56–65.
141. Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr Diab Rep.* 2015;15:89.
142. Akude E, Zherebitskaya E, Chowdhury SKR, Smith DR, Dobrowsky RT, Fernyhough P. Diminished superoxide generation is associated with respiratory chain dysfunction and changes in the mitochondrial proteome of sensory neurons from diabetic rats. *Diabetes.* 2011;60:288–97.
143. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:168039.
144. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414: 813–20.
145. Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemel LT. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. *Diabetes.* 1997;46:43–9.
146. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, Dinarello CA, van Diepen JA. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine.* 2015;75:280–90.
147. Ganesh-Yerra V, Negi G, Sharma SS, Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- κ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox Biol.* 2013;1:394–7.

148. Kumar A, Negi G, Sharma, SS. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuro inflammation and antioxidant defence. *Diab Obes Metab.* 2011;13:750–8.
149. Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets,* 2008;9:60–7.
150. Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:135–47.
151. Cowell RM, Russell JW. Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy. *J Investig Med.* 2004;52:33–44.
152. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diab Metab Syndr Obesity.* 2011;4:289–305.
153. Veves A, Akbari CM, Primavera J, Donaghue VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulcer. *Diabetes.* 1998;47:457–63.
154. Wahren J, Larsson C. C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(3):309–19.
155. Ohtomo Y, Aperia A, Sahlgren B, Johansson BL, Wahren J. C-peptide stimulates rat renal tubular Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity in synergism with neuro peptide Y. *Diabetologia.* 1996;39:199–205.
156. McMillan DE, Utterback NG, La Puma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes.* 1978;27:895–901.
157. Wallerath T, Kunt T, Forst T, Closs EI, Lehmann R, Flohr T, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide.* 2003;9:95–102.
158. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2150–8.
159. Forst T, De La Tour DD, Kunt T, Pfutzner A, Goitom K, Pohlmann T, et al. Effects of proinsulin C-peptide on nitric oxide, microvascular blood flow and erythrocyte Na⁺, K⁺-ATPase activity in diabetes mellitus type I. *Clin Sci (Lond).* 2000;98:283–90.
160. Kunt T, Schneider S, Pfutzner A, Goitum K, Engelbach M, Schauf B, et al. The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformability in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:465–71.
161. Hach T, Forst T, Kunt T, Ekberg K, Pfutzner A, Wahren J. C-peptide and its C-terminal fragments improve erythrocyte deformability in type 1 Diabetes Patients. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:730594.

162. Bhatt MP, Lim YC, Kim YM, Ha KS. C-peptide activates AMPK α and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3851–62.
163. Cifarelli V, Geng X, Styche A, Lakomy M, Trucco M, Luppi P. C-peptide reduces high glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells. *Diabetologia*. 2011;54(10):2702–12.
164. Bhatt MP, Lim YC, Hwang J, Na S, Kim YM, Ha KS. C-Peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. *Diabetes*. 2013;62:243–53.
165. Luppi P, Kallas A, Wahren J. Can C-peptide mediated antiinflammatory effects retard the development of microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:357–62.
166. Lim YC, Bhatt MP, Kwon MH, Park D, Lee S, Choe J, et al. Prevention of VEGF-mediated microvascular permeability by C-peptide in diabetic mice. *Cardiovasc Res*. 2014;101:155–64.
167. Hills CE, Willars GB, Brunskill NJ. Proinsulin C-peptide antagonizes the profibrotic effects of TGF- β 1 via upregulation of retinoic acid and HGF-related signaling pathways. *Mol Endocrinol*. 2010;24:822–31.
168. Maezawa Y, Yokote K, Sonezaki K, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, et al. Influence of C-peptide on early glomerular changes in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:313–22.
169. Lindenblatt N, Braun B, Menger MD, Klar E, Vollmar B. C-peptide exerts antithrombotic effects that are repressed by insulin in normal and diabetic mice. *Diabetologia*. 2006;49:792–800.
170. Luppi P, Cifarelli V, Tse H, Piganelli J, Trucco M. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor- κ B pathway. *Diabetologia*. 2008;51:1534–43.
171. Haidet J, Cifarelli V, Trucco M, Luppi P. C-peptide reduces pro-inflammatory cytokine secretion in LPS-stimulated U937 monocytes in condition of hyperglycemia. *Inflamm Res*. 2012;61:27–35.
172. Mughal RS, Scragg JL, Lister P, Warburton P, Riches K, O'Regan DJ, et al. Cellular mechanisms by which proinsulin C-peptide prevents insulin-induced neointima formation in human saphenous vein. *Diabetologia*. 2010;53:1761–71.
173. Sima AA, Zhang W, Sugimoto K, Henry D, Li Z, Wahren J, et al. C-peptide prevents and improves chronic Type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia*. 2001;44:889–97.

174. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30:803–17.
175. Kulkarni CM, Patil S. Urinary C-peptide and urine C-peptide/creatinine ratio (UCPCR) are possible predictors of endogenous insulin secretion in T2DM subjects—a randomized study. *Int J Pharma Bio Sci*. 2016;7:443–6.
176. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*. 1967;157:697–700.
177. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diab Ther*. 2017;8:475–87.
178. Bell DSH, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. *Am J Ther*. 2004;11:308–11.
179. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2005;19:254–8.
180. Kumar S, Subhakumari KN. Role of anti-GAD, anti-IA2 antibodies and C-peptide in differentiating latent autoimmune diabetes in adults from type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2016;36:313–9.
181. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:352–60.
182. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbøl I, et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1981;210:153–6.
183. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33:561–8.
184. Takabe M, Matsuda T, Hirota Y, Hashimoto N, Nakamura T, Sakaguchi K, et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:e32–5.
185. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hill AV, Choudhary P, Strain WD, et al. Low c-peptide is associated with high glycaemic variability and hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33:144.
186. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in b-cell function. *Diabetes Care*. 2014;37:1116–23.

187. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 2014;63:739–48.
188. Min JY, Min KB. Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus. *CMAJ*. 2013;185:E402–8.
189. de Leon AC, Garcia JGO, Rodriguez IM, González DA, Sánchez JJA, Díaz BB, et al. C-peptide as a risk factor of coronary artery disease in the general population. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:199–207.
190. Patel N, Taveira TH, Choudhary G, Whitlatch H, Wu W-C. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e003152.
191. Pikkemaat M, Melander O, Molstad S, Garberg G, Bostrom KB. C-peptide concentration, mortality and vascular complications in people with type 2 diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *Diabet Med*. 2015;32:85–9.
192. Bo S, Gentile L, Castiglione A, Prandi V, Canil S, Ghigo E, et al. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:173–80.
193. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21–22 October 2001. *Diabetes*. 2004;53:250–64.
194. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. 2017. [online] Available at: <https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf>.
195. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al., Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension*. 2004;44(2):127–33.
196. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation*. 2007;116(1):39–48.
197. O’Leary DP, Neill DO, McLaughlin P, O’Neill S, Myers E, Maher MM, et al. Effects of abdominal fat distribution parameters on severity of acute pancreatitis. *World J Surg*. 2012;36(7):1679–85.
198. Nemoto M, Yeernuer T, Masutani Y, Nomura Y, Hanaoka S, Miki S, et al. Development of automatic visceral fat volume calculation software for CT volume data. *J Obes*. 2014;2014:495084.

199. Middleton MS, Haufe W, Hooker J, Borga M, Leinhard OD, Romu T, et al. Quantifying Abdominal Adipose Tissue and Thigh Muscle Volume and Hepatic Proton Density Fat Fraction: Repeatability and Accuracy of an MR Imaging–based, Semiautomated Analysis Method. *Radiology*. 2017; 283(2): 438–49.
200. Sun J, Xu B, Freeland-Graves J. Automated quantification of abdominal adiposity by magnetic resonance imaging. *Am J Hum Biol*. 2016;28(6):757–66.
201. Hu HH, Kan HE. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. *NMR Biomed*. 2013;26(12):1609–29.
202. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360–5.
203. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology?. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;196:135–59.
204. Lee SJ, Liu J, Yao J, Kanarek A, Summers RM, Pickhardt PJ. The role of imaging in obesity special feature: Full Paper Fully automated segmentation and quantification of visceral and subcutaneous fat at abdominal CT: application to a longitudinal adult screening cohort. *Br J Radiol*. 2018;91:20170968.
205. Egeresi L, Székely A, Trón L, Garai I, Balkay L. Effect of single-slice CT segmentation methods on fat volume and body shape estimation. *Acta Polytechnica Hungarica*. 2023;20:8.
206. Kapucu ÖL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Någren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2093–102.
207. Reba HRC, Reba ERC. Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT. Boca Rat CRC Press. 1990.
208. Kumar K. A novel approach of 67-Gallium-citrate three-phase bone scan to diagnose bone infection: A report of three cases. *Indian J Nucl Med*. 2016;31(4):260.
209. Kampen WU, Westphal F, Van den Wyngaert T, Strobel K, Kuwert T, Van der Bruggen W, et al. SPECT/CT in Postoperative Foot and Ankle Pain. *Semin Nucl Med*. 2018;48(5):454–68.
210. Devillers A, Moisan A, Hennion F, Garin E, Poirier JY, Bourguet P. Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy to 91 the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1998;25(2):132–8.
211. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Zakavi SR, Caldarella C, Muoio B, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: A systematic review and a meta-analysis. *Foot*. 2013;23(4):140–8.

212. Dunn AK. Laser Speckle Contrast Imaging of Cerebral Blood Flow. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):367-77.
213. Nishimura N, Schaffer CB, Friedman B, Lyden PD, Kleinfeld D. Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007;104(1):365–70.
214. Dunn KW, Sandoval RM, Kelly KJ, Dagher PC, Tanner GA, Molitoris BA. Functional studies of the kidney using intravital microscopy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2002;283(5):F865–F873.
215. Kim J, Brown W, Maher JR, Levinson H, Wax A. Functional Optical Coherence Tomography: Principles and Progress. *Phys Med Biol.* 2015;60(10):R211–R237.
216. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Optics Express.* 2007;15(23):15101-14.
217. Detre JA, Wang J. Technical Aspects and Utility of fMRI and Perfusion MRI in Functional Brain Imaging. *Human Brain Mapping.* 2002;15(1):1-19.
218. Liu J. Assessment of cerebral perfusion and blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2011;34(5):1096-107.
219. Larsson HBW, Courivaud F, Rostrup E, Hansen AE, Espe Hansen A. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T-1-weighted MRI at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2009;62(5):1270-81.
220. Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Zs, Olivier C, et al. Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy for Deep Super-Resolution Vascular Imaging. *Nature.* 2015;527(7579):499-502.
221. Wu YW, Lin MS, Lin YH, Chao CL, Kao HL. Prevalence of concomitant atherosclerotic arterial diseases in patients with significant cervical carotid artery stenosis in Taiwan. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;23:433–9.
222. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010;31:1682–9.
223. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke.* 1992;23:1062–8.
224. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:215–26.

225. Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1599–604.
226. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87:II56–65.
227. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386–91.
228. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–95.
229. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:182–5.
230. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
231. de la Sierra A, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens Suppl*. 2009;27:S27–32.
232. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–59.
233. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:004612.
234. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–6.
235. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E. et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468–81.
236. Sharma AK, Bathala L, Batra A, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial Doppler: Techniques and advanced applications: Part 2. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(1):102–7.

237. Zavoreo I, Demarin V. Breath Holding Index in the Evaluation of Cerebral Vasoreactivity. *Acta Clin Croat.* 2004;43:15–9.
238. Hakimi R, Alexandrov AV, Garami Zs. Neuro-ultrasonography. *Neurol Clin.* 2020;38:215–29.
239. Edited by Alexandrov AV, Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. Blackwell Publishing. 2004.
240. Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AW. Reversed Robin Hood Syndrome in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke.* 2007;38:3045–8.
241. Markus H, Harrison M. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1992;23:668–73.
242. Csiba, L. Ultrasound in acute ischemic stroke. In *Textbook of Stroke Medicine*, 2nd ed. Edited by Brainin M, Heiss W. Cambridge University Press: Cambridge, UK. 2014;5: 82–101.
243. Inceu G, Demea H, Veresiu IA. Corneal Confocal Microscopy – A Novel, Noninvasive Method to Assess Diabetic Peripheral Neuropathy. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2014;21(4):319–26.
244. Matsutomo R, Takebayashi K, Aso Y. Assessment of peripheral neuropathy using measurement of the current perception threshold with the neurometer in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2005;33(4):442–53.
245. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Technology review: the Neurometer Current Perception Threshold (CPT). AAEM Equipment and Computer Committee. *Muscle Nerve.* 1999;22(4):523–31.
246. Birdsill A, Carlsson C, Willette A, Okonkwo O, Johnson, S, Xu G, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(7):1313–20.
247. Willeumier C, Taylor D, Amen D. Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults. *Obesity.* 2011;19:1095–7.
248. Káplár M, Paragh Gy, Erdei A, Csongrádi É, Varga É, Garai I, et al. Changes in Cerebral Blood Flow Detected by SPECT in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Nuclear Medicine (JNM).* 2009;50(12):1993–8.
249. Novak V, Last D, Alsop D, Abduljalil A, Hu K, Lepicovsky L, et al. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1529–34.

250. Selvarajah D, Hughes T, Reeves J, Boland E, Marques J, Gandhi R, et al. A preliminary study of brain macrovascular reactivity in impaired glucose tolerance and type-2 diabetes: Quantitative internal carotid artery blood flow using magnetic resonance phase contrast angiography. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2016;13:367–72.
251. Liu Y, Fujiyoshi A, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, et al. Anthropometric Obesity Indices were Stronger than CT-Based Indices in Associations with Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Men. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:1102–14.
252. Rodríguez-Flores M, García-García E, Cano-Nigenda C, Cantú-Brito C. Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: A case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13:2.
253. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yoshikane N, Ito M, Suzuki K, et al. Relationships of Obesity-Related Indices and Metabolic Syndrome with Subclinical Atherosclerosis in Middle-Aged Untreated Japanese Workers. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:342–52.
254. Ko G, Chow C, Leung G, Au-Yeung T, Chan W, Lam C, et al. High rate of increased carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques in Chinese asymptomatic subjects with central obesity. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27:833–41.
255. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: A literature review. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:46.
256. Catafau A, Lomeña F, Pavia J, Parellada E, Bernardo M, Setoain J, et al. Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: A 99mTc-HMPAO SPET study. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1329–37.
257. Forst T, Kunt T. Effects of C-peptide on microvascular blood flow and blood hemorheology. *Exp Diabetes Res.* 2004;5(1):51–64.
258. Kim S, Kim B, Lim D, Song I, Jung J, Lee K, et al. Basal C-peptide Level as a Surrogate Marker of Subclinical Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab J.* 2011; 35:41–9.
259. Alvelo JL, Papademetris X, Mena-Hurtado C, Jeon S, Sumpio BE, Sinusas AJ, et al. Radiotracer Imaging Allows for Noninvasive Detection and Quantification of Abnormalities in Angiosome Foot Perfusion in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia and Nonhealing Wounds. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(5):e006932.
260. Chou TH, Nabavinia M, Tram NK, Rimmerman ET, Patel S, Musini KN, et al. Quantification of Skeletal Muscle Perfusion in Peripheral Artery Disease Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Imaging. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(4):e031823.
261. Zheng J, Sorensen C, Li R, An H, Hildebolt CF, Zayed MA, et al. Deteriorated regional calf microcirculation measured by contrast-free MRI in patients with diabetes mellitus and relation with physical activity. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(4):14791641211029002.

262. Biró K, Sándor B, Tótsimon K, Koltai K, Fendrik K, Endrei D, et al. Examination of Lower Limb Microcirculation in Diabetic Patients with and without Intermittent Claudication. *Biomedicines*. 2023; 11(8):2181.
263. Kuhlreiber WM, Washer SLL, Hsu E, Zhao M, Reinhold P3rd, Burger D, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(10):1346–53.
264. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, Lindström P, Juntti-Berggren L, Norrby A. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007;30(1):71–6.
265. Potaliya U, Tak S, Goyal M. Association of C-peptide level with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: An observational cross-sectional preliminary study. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(2):102725.
266. Tomešová J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z, Rusavy Z. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(11):968–75.

7.2 Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/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., Józai, 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., Józai, 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., Cogoi, 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.



8 TÁRGYSZAVAK

2-es típusú diabetes mellitus	type 2 diabetes mellitus (T2DM)
agy	brain
alsó végtagok	lower extremities
C-peptid	C-peptide
egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás	Single Photon emission computed tomography (SPECT)
carotis intima-media vastagság	carotid intima-media thickness (cIMT)
légzés visszatartásos index	breath-holding index (BHI)
metabolikus betegségek	metabolic diseases
mikrocirkuláció	microcirculation
obezitás	obesity
perifériás polyneuropátia	peripheral polyneuropathy
Technécium-99m hexametilpropilén-amin oxime ([99mTc]Tc-HMPAO)	technetium-99m- hexamethylpropylene-amine-oxime

9 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.

10 FÜGGELÉK

Az értekezés alapját képező közlemények másolatai.