

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Képes Zita

**Centrális és perifériás mikrovaszkuláris eltérések nukleáris
medicinai vizsgálata metabolikus betegségekben**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Centrális és perifériás mikrovaszkuláris eltérések nukleáris
medicinai vizsgálata metabolikus betegségekben**

Dr. Képes Zita

Témavezető: Dr. Garai Ildikó



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	8
1.1 Általános bevezetés	8
1.2. Metabolikus szindróma, áttekintés	11
1.2.1. <i>Metabolikus szindróma fogalma, nevezéktan</i>	11
1.2.2. <i>Metabolikus szindróma diagnózisa</i>	12
1.2.3. <i>Epidemiológiai adatok</i>	12
1.2.4. <i>Patofiziológia</i>	13
1.2.4.1 <i>Inzulinrezisztencia</i>	14
1.2.4.2. <i>Hiperkoagulabilitás és gyulladásos állapot</i>	15
1.2.4.3 <i>Aterogén diszlipidémia</i>	15
1.2.4.4 <i>Neurohormonális mechanizmusok</i>	16
1.2.4.5 <i>Endotél-diszfunkció</i>	17
1.2.4.6 <i>Proinflammatorikus állapot</i>	18
1.3 A metabolikus betegségek és a neurodegeneráció molekuláris összefüggései	19
1.4 Nukleáris képződés szerepe metabolikus betegségekhez társult központi idegrendszeri és perifériás eltérések kimutatásában	21
1.4.1 <i>[¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata PET/CT-vel</i>	21
1.4.2 <i>[^{99m}Tc]HMPAO agyi perfúziós SPECT vizsgálat</i>	22
1.4.3. <i>Izotópdiaosztikai módszerek diabeteses láb diagnosztikájában</i>	23
1.5 Irodalmi áttekintés	25
1.5.1 <i>Obezitás/diabetes agyi metabolizmusra gyakorolt hatása</i>	25
1.5.2 <i>Metabolikus betegségek agyi perfúzióra gyakorolt hatása</i>	26
1.6 A metiléntetrahidrofolát redukáz (MTHFR) enzim C677T genetikai polimorfizmus biokémiai alapjai, kapcsolata a metabolikus betegségekkel és a neurodegenerációval	27
2. CÉLKITŰZÉSEK	29
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	30
3.1 Betegek, beválasztási és kizárási kritériumok, etikai engedély	30
3.2. T2DM és obez betegek [¹⁸F]FDG agyi metabolizmusának vizsgálata	31
3.2.A <i>regionális [¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata a két betegcsoportban külön-külön, és ezek normál adatbázissal történő összehasonlítása</i>	31
3.2.A.1 <i>[¹⁸F]FDG PET/CT leképezés</i>	32
3.2.A.2 <i>Regionális agyi metabolizmus vizsgálata és ennek normál adatbázissal történő összevetése NeuroQ szoftver segítségével</i>	33
3.2.B <i>T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatának összehasonlítása, illetve ezek metabolikus paraméterekkel való összefüggése</i>	33

3.2.B.1 [¹⁸ F]FDG PET/CT leképezés	33
3.2.B.2 Agyi MRI vizsgálat	33
3.2.B.3 Metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek meghatározása	33
3.2.B.4 Agyi metabolizmus képfeldolgozás, Statistical Parametric Mapping (SPM) analízis: Csoportösszehasonlítás, korrelációanalízis	34
3.2.C T2DM és obez betegek agyi metabolizmusának összefüggése a metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) gén C677T genetikai polimorfizmus jelenlétével, valamint a Hcys szintekkel	34
3.2.C.1 [¹⁸ F]FDG PET/CT leképezés	34
3.2.C.2 Agyi MRI vizsgálat.....	35
3.2.C.3 Hcys szint meghatározása.....	35
3.2.C.4 MTHFR genotipizálás.....	35
3.2.C.5 Agyi metabolizmus képfeldolgozás: SPM analízis	35
3.3 Agyi perfúzió vizsgálata	35
3.3.1 SPECT leképezés	36
3.3.2 SPECT képfeldolgozás.....	36
3.4. T2DM és obez betegek perifériás mikrocirkulációjának vizsgálata	37
3.4.1. SPECT leképezés	38
3.4.2. Képfeldolgozás	39
3.4.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....	39
3.4.4. Aktuális érzékelési küszöb (current perception threshold/CPT) mérése neurométer segítségével.....	39
3.5. Statisztikai módszerek	39
4. EREDMÉNYEK.....	41
4.1. Agyi metabolizmus vizsgálata	41
4.1.A Regionális [¹⁸ F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata és annak normál adatbázissal történő összehasonlítása	41
4.1.B T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatának összehasonlítása, illetve ezek metabolikus paramétereiktől való függése	42
4.1.C T2DM és obez betegek [¹⁸ F]FDG agyi metabolizmusának összefüggése a metiléntetrahidrofolát (MTHFR) reduktáz gén C677T genetikai polimorfizmus jelenlétével és a szérum Hcys szintekkel	48
4.2 Agyi perfúzió vizsgálata T2DM-ban és obezításban	54
4.3. Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata T2DM és obez betegekben	55
4.3.1. Az alsó végtagok [^{99m} Tc]HMPAO felvétele	57
4.3.2. Neurométer vizsgálatok eredményei.....	60
5. MEGBESZÉLÉS	61
5.1 Általános megbeszélés	61
5.2 Regionális [¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata metabolikus betegségekből	61
5.2.1 Voxelalapú csoportösszehasonlítás	61

5.2.1.1	<i>Eredmények értelmezése</i>	61
5.2.1.2	<i>Eredmények klinikai jelentősége</i>	64
5.2.2	<i>Korrelációanalízis; eredmények értelmezése, klinikai relevancia</i>	66
5.3	Hcys és a MTHFR C677T polimorfizmus összefüggése az agyi regionális [¹⁸F]FDG metabolizmussal	68
5.3.1	<i>Általános</i>	68
5.3.2	<i>Eredmények értelmezése</i>	70
5.3.3	<i>Eredményeink klinikai szemszögből</i>	72
5.4	Megbeszélés, agyi perfúzió vizsgálata	73
5.5.	Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata	76
6.	ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	79
6.1	Main findings and conclusions	80
7.	IRODALOMJEGYZÉK	81
7.1	Hivatkozott közlemények jegyzéke	81
7.2	Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája	100
8.	TÁRGYSZAVAK	102
9.	KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	103
10.	FÜGGELÉK	104

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

[¹¹ C]HED	[¹¹ C]metahydroxyephedrin
[¹²³ I]MIBG	[¹²³ I]metaiodobenzylguanidin
[¹⁸ F]FDG	2- [¹⁸ F]-Fluoro-2-deoxy-D-glukóz
[¹⁸ F]LMI1195	6-[¹⁸ F]fluorodopamin
^{99m} Tc	metastabil technécium
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Assessment
AD	Alzheimer's disease/Alzheimer-kór
Ang II	angiotenzin II
ANTS	Advanced Normalization Tools
ApoAI	apolipoprotein A-I
ApoB	apolipoprotein B
AβPP	amyloid β prekursor protein
AT1	angiotenzin II 1-es típusú receptora
BMI	body mass index/testtömegindex
C	C allél
CMIA	kemiluminescens immunoassay
CPT	current perception treshold/aktuális érzékelési küszöb
CRP	C-reaktív protein
CT	computer tomography/komputertomográfia/metszeti képalkotás
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DM	diabetes mellitus
DPN	Diabeteses perifériás neuropátia
ECD	Etilén-Cisztein-Dimer
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ET-1	endothelin-1
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FFA	free fatty acid/szabad zsírsav
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool

FOV	field of view/látómező
FWE	family wise error/hibarata
Ga	gallium
GLUT4	4-es típusú glükóztranszporter
HbA1c	glikált haemoglobin
HB-EGF	heparin-kötő epidermális növekedési faktor-szerű növekedési faktor
HCA	homociszteinsav
Hcys	homocisztein
HDL	high-density lipoprotein
HDL-C	high-density/alaacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin
HHcys	hiperhomociszteinémia
HMPAO	Hexametil-Propylén-Amin-Oxim
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
Hz	hertz
IDF	International Diabetes Federation
IGT	impaired glucose tolerance/csökkent glükóztolerancia
IL-6	interleukin-6
IR	inzulinrezisztencia
JNK	c-Jun N-terminal kináz
K3-EDTA	kálium3-etilén-diamin-tetraecetsav
kV	kilovolt
kVp	kilovolt peak
L5	lumbális V. csigolya
lAVC	bal asszociációs vizuális kortex
LDL-C	low-density/magas sűrűségű lipoprotein koleszterin
LEHR	low energy high resolution
IPVC	left primary visual kortex/bal elsődleges látókéreg
MAP kináz	mitogén-aktivált protein kináz
mAs	milliamper secundum
MBq	megabecquerel
MCI	Mild Cognitive Impairment/enyhe kognitív károsodás

MDP	metilén-difoszfónát
MetS	Metabolikus szindróma
MNI	Montreal Neuroscience Institute
MR	Magnetic Resonance/mágneses magrezonancia
MRI	magnetic resonance imaging/mágneses magrezonancia leképezés
MTHFR	metiléntetrahidrofolát reduktáz
M-W	Mann-Whitney U test
NaF-KOx	nátrium fluorid-kálium oxalátot
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NECP	National Education Cholesterol Programme
NF-kappa-B	nuclear factor-kappa B/nukleáris faktor-kappa
OGTT	Oral glucose tolerance test/terheléses vércukorvizsgálat
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor 1
PCC	precuneus/hátsó cinguláris cortex
PCR	polimeráz láncreakció
PET	pozitron emissziós tomográfia
PET/CT	hybrid positron emission tomography/computed tomography/hybrid pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia
PI3K	foszfoinozítid-3-kináz
PN	Perifériás neuropátia
PP2A	protein phosphatase 2A
pre-PET	PET vizsgálat előtti
RAS	renin-angiotenzin rendszer
rCbm	right cerebellum/jobb cerebellum
rMTG	right middle temporal gyrus/jobb gyrus temporális medius
ROI	Regions of Interest
ROS	Reactive Oxygen Species/reaktív oxigén szabadgyökök
rPVC	right primary visual cortex/jobb elsődleges látókéreg
rSFG	right superior frontal gyrus/jobb oldali gyrus frontális superior
SAM	S-adenozylmetionin
SFG	superior frontal gyrus/gyrus frontális superior

SNP	single nucleotide polymorphism
SPECT	single photon emission computed tomography/egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás
SPECT/CT	hybrid egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás/komputer tomográfia
SPM	statistical parametric mapping
SPSS	statistical package for the social sciences
sTSH	thyreoidea stimuláló hormon
SUV	standardised uptake value/standard felvételi érték
SWMT	Semmes-Weinstein Monofilament test
T	T allél
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
TE	echo idő
Tg	triglicerd
TIA	trans ischaemic attack/átmeneti ischaemáis károsodás
TNF-alfa	tumor nekrosis faktor alfa
TR	repetíciós time
V	vizuális cortex/látókéreg
VLDL	very low-density lipoprotein/nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
VOI	volume of interest
WHO	World Health Organisation/Egészségügyi Világszervezet

1. BEVEZETÉS

1.1 Általános bevezetés

Számos tanulmány kimutatta, hogy a napjainkban tömegeket érintő 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) és obezitás (elhízás) világméretű egészségügyi problémát jelent. A széleskörben elterjedt életmódbeli változások, a mozgásszegény életmód, a magas cukor, finomított szénhidrát, - és telített zsírtartalmú étkezési szokások térhódításának, valamint különböző környezeti, illetve genetikai, epigenetikai tényezők következményeként a krónikus betegségek, köztük a metabolikus betegségek incidenciája és prevalenciája is világszerte növekvő tendenciát mutat. Egy közelmúltban megjelent WHO riport alapján, 1980 óta 27.5%-kal növekedett az elhízott felnőttek száma, míg a gyermekek körében ez a növekedés 47.1%-nak bizonyult (1). Az obezitás évi mintegy 3.4 millió haláleset bekövetkezéséért tehető felelőssé (2). Korábbi statisztikai eredmények a T2DM vonatkozásában is hasonló, emelkedő értékeket mutatnak: míg 2017-ben a globális incidencia és prevalencia 22.9 millió és 467.0 millió volt, addig ezek a mutatók 2025-re feltehetően elérik a 26.6 millió és 570.9 millió incidenciát, illetve prevalencia értékeket (3, 4). Az International Diabetes Federation (IDF) adatai alapján 2040-re a diabetes mellitus (DM) globális prevalenciája 10.4%-ra tehető majd (642 millió) (5). Jelenleg, a betegség prevalenciája Észak-Amerikában és a Karib térségben a legmagasabb (6).

A metabolikus betegségek, beleértve a T2DM-t és az obezitást, nemcsak az egészségre gyakorolt közvetlen káros hatásaik következtében jelentenek hatalmas egyéni, valamint társadalmi terhet, hanem a betegségek velejárájaként létrejövő másodlagos betegségek kialakulása és a megjelenő anyagi, társadalmi, valamint szociális következmények miatt is. A T2DM és az obezitás mellett, a sokszor velük együttesen előforduló szintén krónikus betegségek közé tartozó komorbiditások sem hagyhatók figyelmen kívül. Ide tartozik a hiperlipidémia, hipertrigliceridémia, a hipertónia, inzulinrezisztencia (IR), hiperinzulinémia, csökkent glükóztolerancia, illetve a hiperurikémia. Ezen felsorolt tényezők együttesen képezik korunk népbetegségének, a Metabolikus szindrómának (MetS) az alappilléreit. Általánosságban elmondható, hogy világszerte közel 1 milliárd MetS-ban szenvedő egyént tartanak számon (6).

A MetS alapját képező obezitás és T2DM egymással szorosan összefüggő két betegség. Az elhízás, ami a prediabetes rizikófaktora az ismert következményeken túl (kardiovaszkuláris, muszkuloszkeletális és malignus megbetegedések) IR kialakulásán keresztül végső soron T2DM kialakulásához vezethet (WHO riport 2018., február). Ebből láthatjuk, hogy az IR teremti meg a kapcsolatot a két megbetegedés között.

Az említett metabolikus betegségek jelentős mikro, - illetve makrovaszkuláris változások kialakulásához vezetnek, melyek az általuk okozott szövődmények és másodlagos megbetegedések patofiziológiai alapját képezik. A T2DM és obezitás indukálta, kiserek szintjén bekövetkező változások a kardiovaszkuláris, muszkuloszkeletális, valamint cerebrovaszkuláris rendszerben is megjelennek. Ezek később morfológiai eltérések megjelenéséhez vezethetnek. A MetS és a szubklinikai neurológiai változások kialakulása közötti kapcsolatot számos korábbi, metabolikus betegségek központi idegrendszerre gyakorolt hatásainak vizsgálatával foglalkozó kutatás támasztja alá. *Bokura és munkatársai* által végzett mágneses magrezonancia (MR) tanulmány rávilágított arra, hogy a MetS-val összefüggésben a néma agyi infarktusok, periventrikuláris hiperintenzitások, valamint subkortikális fehérállományi léziók fokozott előfordulása tapasztalható (7). Ezen kívül, *Segura és társszerzői* mikrostrukturális fehérállománykárosodást találtak MetS-ban szenvedő egyének frontális lebenyeiben (8).

Nemzetközi irodalom alapján ismert, hogy a metabolikus betegségek fokozott kockázatot jelentenek kognitív diszfunkció és neurodegeneratív betegségek kialakulására (9, 10). A metabolikus kórállapotok és a neurodegeneráció, különösképp az Alzheimer-kór (AD) közötti kapcsolat napjainkban igen gyakran kutatott téma (11, 12). Prospektív tanulmányok alapján ismert, hogy a jóval a demencia kialakulása előtt megjelenő enyhe kognitív károsodás (mild cognitive impairment/MCI) létrejöttét az elhízás fokozza (13, 14). A Rotterdam tanulmányban (1999.), melyben 6370 időskorú beteget vizsgáltak, megállapították, hogy a T2DM duplájára növeli az AD kialakulásának kockázatát (15). Közelmúltban készült tanulmányok szintén megerősítik, hogy mind a T2DM, mind pedig az obezitás 50%-kal növeli a neurodegeneratív betegségek létrejöttének kockázatát (16). Továbbá, a T2DM-ban gyakran tapasztalható hiperhomociszteinémiáról (HHcys) is feltételezik, hogy hosszútávon neurológiai elváltozások, demencia, valamint neurodegeneráció kialakulásához vezet (17, 18).

Ámbár számos tanulmány alátámasztja a metabolikus betegségek és a cerebrális mikrocirkulációs változások kialakulásának kapcsolatát, ezek megjelenésének molekuláris háttere nem teljesen ismert. Számos, későbbiekben részletezésre kerülő faktor tehető felelőssé a mikrovaszkulátúrában létrejött változások megjelenéséért, melyek a T2DM és az obezitás patofiziológiájával kapcsolatba hozhatók: fluktuáló vércukorszintek, IR, megváltozott inzulin-szignalizáció és oxidatív stressz, melyek együttesen központi idegrendszeri gyulladásos állapot kialakulását idézik elő, mely hozzájárulhat a MetS-asszociált központi idegrendszeri vaszkuláris abnormalitások megjelenéséhez (19, 20).

A centrális mikrovaszkuláris károsodások mellett, a T2DM és obezitás talaján létrejött kisérendellenességek a perifériás keringés szintjén is megjelenhetnek. A diabeteses láb szindróma, mely lábszárfekélyek, infekciók, illetve Charcot betegség formájában nyilvánulhat meg, akár perifériás neuropátiával (PN) vagy perifériás artériás megbetegedéssel együtt, a DM egyik legsúlyosabb következménye (21, 22). A diabeteses lábszárfekély vagy gyulladás egyik legkomolyabb, későbbiekben gyakorta amputációhoz vezető következménye az osteomyelitis (23). A diabeteses betegpopuláció több mint 50%-át érintő diabeteses perifériás neuropátia (DPN) a DM egyik leggyakrabban előforduló és leginkább zavaró mikrocirkulációs szövödménye (24). Az elsősorban alsó végtagokat érintő DPN érzészavarhoz, zsibbadáshoz, bizsergéshez, fájdalomhoz és járászavarhoz vezet (25, 26). Továbbá, a PN talaján kialakuló lábszárfekélyek képezik az alsó végtagi amputációk fő indikációját diabetesben (27, 28). Korábbi kutatási eredmények összefüggést mutattak ki a PN és az obezitás között is (25). A MONICA/KORA tanulmány adatai alapján a neuropátia gyakrabban fordult elő obezitás-asszociált csökkent glükóztoleranciában (impaired glucose tolerance/IGT) szenvedő elhízott egyéneknél az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (29, 30).

A MetS megdöbbentő globális elterjedése, és az ezzel együtt járó jelentős életminőség romlás, valamint várható élettartam csökkenés miatt, egyre nagyobb az érdeklődés a MetS és a mikrocirkulációs elváltozások közötti összefüggés alapjául szolgáló kóros mechanizmusok megértése iránt. A közöttük lévő kapcsolat kutatásában esszenciális szerep jut olyan szenzitív és specifikus képalkotó diagnosztikai modalitások alkalmazásának és napi rutinba történő integrálásának, melyek a metabolikus betegségekhez asszociált központi idegrendszeri és perifériás mikrokeringési eltérések korai stádiumban történő, még manifeszt klinikai tünetek megjelenése előtti kimutatására specializálódtak. Ezáltal a diabetes, illetve obezitás talaján létrejövő mikrovaszkuláris eltérések, és a későbbiekben potenciálisan kialakuló demenciák, kognitív funkciózavarok, illetve perifériás vaszkuláris megbetegedések még igen korai stádiumban történő diagnosztizálása válna lehetővé. Továbbá úgy gondoljuk, hogy lehetőség adódna újabb terápiás lehetőségek, illetve gyógyszerek fejlesztésére, melyek mind a metabolikus betegségek megelőzésében és progressziójának lassításában is fontos szerephez jutnának. Ezen képalkotó technikák alapját a központi idegrendszeri és perifériás mikroerek szintjén bekövetkező funkcionális eltérések kimutatása képezheti, melyek jóval az esetleges neurodegeneráció, PN, illetve perifériás artériás megbetegedés megjelenése előtt már jelen lehetnek és detektálható mértékű funkcionális eltéréseket okozhatnak. Korábbi tanulmányok alapján az egyfoton-kibocsátásos számítógépes metszeti képalkotás (single-photon emission

computed tomography/SPECT), illetve a pozitron emissziós tomográfia (positron emission tomography/PET) leképezés alkalmasnak tűnik mind az agyi mind pedig a perifériás metabolikus, illetve perfúziós változások kimutatására (31, 32).

Kutatásunk alapját elsősorban az irodalomban eddig jelen lévő azon tanulmányok adták, melyek a metabolikus betegségek (döntően T2DM és obezitás), illetve a központi idegrendszerben létrejövő eltérések közötti összefüggést, valamint a MetS és a neurodegeneráció/kognitív funkciócsökkenés kapcsolatát vizsgálták (33, 34). Mivel a diabeteses láb diagnosztikájában már számos, napi rutinba is bevezetett képalkotó modalitás elérhető, azonban a perifériás mikrovaszkuláris változások detektálására alkalmas leképezés még nem került bevezetésre, kutatásunk másik fő irányvonalát a metabolikus betegségek talaján létrejött perifériás, kiserek szintjén bekövetkező károsodások kimutatására megfelelő képalkotás tanulmányozása adta.

1.2. Metabolikus szindróma, áttekintés

1.2.1. Metabolikus szindróma fogalma, nevezéktan

Napjainkban, a MetS globális egészségügyi problémát jelent nemcsak a fejlett, hanem a fejlődő országokban is. A MetS vagy más néven X szindróma, illetve IR nem egy különálló entitás, hanem különböző kardiovaszkuláris kockázati tényezők összefoglaló neve (6). A szindróma maga egymással összeköttetésben álló fiziológiai, biokémiai, klinikai és metabolikus tényezők összessége, melyek a T2DM és az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát növelve, a mortalitási ráta jelentős emelkedéséhez vezetnek (35, 36). A MetS először fogalomként, mintsem diagnózisként került be az orvostudományba (37). A fogalom 1920-ra vezethető vissza, amikor egy svéd belgyógyász, *Kylin* összefüggést mutatott ki a magasvérnyomás, a magas vércukorszint és a köszvény között (38). Ezt követően több kutató is foglalkozott a MetS vizsgálatával. 1988-ban, *Reaven* lefektette a kardiovaszkuláris betegségek és a diabetes rizikótényezőinek egy csoportját, melyeket X szindróma néven foglalt össze (39). *Reaven* nevéhez köthető az IR fogalmának bevezetése is. 1989-ben, *Kaplan* „Deadly Quartet” (halálos négyes) névvel illette a szindrómát (40). Majd 1992-ben „Inzulinrezisztencia szindróma” nevet kapott a betegségcsoport (41). Az X szindróma napjainkban is a MetS szinonímájaként él. A fent említett elnevezések közül, a következő nevek továbbra is használatosak a MetS kifejezésére az irodalomban: inzulinrezisztencia szindróma, „hypertriglyceridemic waist/hipertrigliceridémias csípő” vagy a „Deadly Quartet/halálos négyes” (42).

1.2.2. Metabolikus szindróma diagnóza

A MetS jelenlétének igazolására többféle kritériumrendszer és definíció is rendelkezésre áll. Az egyik leggyakrabban használt kritériumrendszert a *World Health Organization (WHO)*, 1999) állította össze, mely alapján a MetS fennállását a következő tényezők határozzák meg (43):

IR jelenléte vagy >6.1 mmol/L (110 mg/dl) szérumglükózsztint, >7.8 mmol/L (140 mg/dl) 2 órás vércukorszint érték terheléses vércukorvizsgálat (oral glucose tolerance test/OGTT) során és az alábbiak közül legalább kettő jelenléte szükséges a MetS diagnózisának megállapításához.

1. High-density lipoprotein (HDL) koleszterin <0.9 mmol/L (35 mg/dl) férfiak esetében, <1.0 mmol/L (40 mg/dl) nők esetében
2. Triglicerid >1.7 mmol/L (150 mg/dl)
3. Derék/Csípő arány >0.9 (férfiak) vagy >0.85 (nők) vagy testtömegindex (BMI) >30 kg/m²
4. Vérnyomás $>140/90$ Hgmm

A WHO definíción túl a „*The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*”, „*The National Cholesterol Education Programme Adult Treatment panel III (NCEP ATPIII)*”, „*The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*” és az „*International Diabetes Federation (IDF)*” által felállított definíciók is elterjedtek (44, 45, 46).

1.2.3. Epidemiológiai adatok

A MetS prevalenciája összhangban van az obezitás prevalenciájával (42). Globális prevalencia tekintetében a világ lakosságának kb. egynegyede felel meg a MetS kritériumrendszerének. Így, a MetS-ban szenvedő egyének száma világszerte több, mint 1 milliárdra tehető (6). Az európai lakosság közel egynegyede érintett a betegség által (42). A régió, a környezeti tényezők, a vizsgált populáció nemi, életkor, - faj szerinti, valamint nemzetiségi összetétele, illetve a szindróma definiálásához használt kritériumrendszer mind meghatározzák a prevalenciát (47, 48). *Cameron és munkatársai* lefektették, hogy a genetikai tényezők, életmód, fizikai aktivitás, dohányzási szokások, családban esetlegesen előforduló diabetes és az iskolázottság foka egyaránt hatással vannak a MetS és komponenseinek előfordulására (49). A Framingham Heart Study eredménye alapján elmondhatjuk, hogy 16 év alatt létrejött, legalább 2.25 kg-os testsúlynövekedés közel 45%-kal növeli a MetS kialakulásának kockázatát (50). *Palaniappan és munkatársai* megfigyelték, hogy a

derékkörfogat minden 11 cm-es növekedése 5 éven belül 80%-kal növeli a szindróma kialakulásának esélyét (51). A tény, hogy hasonló kockázati tényezőkkel rendelkező egyének esetében a szindróma kialakulására való hajlam, illetve a betegség megjelenésének ideje nagy különbözőségeket mutat, arra enged következtetni, hogy a környezeti és a genetikai tényezők között nagyfokú interakció áll fenn (52). A MetS komponenseinek kifejeződését különböző genetikai faktorok is befolyásolják, melyek meghatározzák a környezeti tényezőkre való reagálást (52). Például, a lipoprotein metabolizmusban részt vevő különböző gének polimorfizmusai összefüggést mutatnak az obezekben kialakuló diszlipidémia romlásával, mely szintén a MetS egyik fontos tényezője (53). A genetikai tényezők mellett az életmód szerepe sem elhanyagolható a szindróma kialakulásának kockázata szempontjából. *Aljada és munkatársai* kimutatták, hogy a magas zsírtartalmú étkezés összefügg az oxidatív stressz és a gyulladás kialakulásával (54). Nevezetesen, egy gyulladást elősegítő transzkripciós faktor, a nukleáris kappabéta faktor (NF-kappa-B) aktivációjával hozták összefüggésbe az emelkedett zsírbevitelt.

1.2.4. Patofiziológia

A MetS háttérében komplex patofiziológiai tényezők állnak. Az IR, a viscerális típusú elhízás, az aterogén diszlipidémia, az endotéldiszfunkció, a genetikai hajlam, az emelkedett vérnyomás, hiperkoagulabilitás és a krónikus gyulladás csak néhány azon faktorok közül, melyek a szindróma háttérében állnak (55, 56, 57, 58). A szindrómát képező különálló komponensekre jellemző kórélettani folyamatok, környezeti faktorok és életmódbeli tényezők, mint például a fizikai aktivitás hiánya vagy a túlzott kalóriabevitel együttesen képezik a MetS patomechanizmusának alapját, melyek ismerete magának a MetS-nak és a szindróma következményeként létrejövő másodlagos betegségek kialakulásának pontosabb megértése szempontjából is alapvető. Az elhízás-T2DM és MetS szoros kapcsolatából adódóan, a betegségek háttérében döntően közös kórélettani tényezők jelennek meg, melyeket a továbbiakban részletesen tárgyalok.

A MetS kialakulásának és fennmaradásának háttérében több tényező együttes szerepét is kiemelik, a közelmúltban készült tanulmányok a szindrómában jelen lévő és növekvő mennyiségű viscerális zsírnak tulajdonítanak elsődleges szerepet (56). A viscerális adipozitás mellett, az IR, a neurohormonális aktiváció és a gyulladás tűnnek a MetS kialakulásában, progressziójában és manifeszt kardiovaszkuláris betegségbe történő transzformációjában szerepet játszó legfontosabb tényezőknek (42).

1.2.4.1 Inzulínrezisztencia

Az IR kialakulásában a viszcerális zsír felhalmozódása játszik szerepet. IR-ban glükóz-intolerancia, vagy csökkent glükózmetabolizmus kialakulása jellemző, mely nem megfelelő glükózra adott válaszreakció, emelkedett éhomi szérumglükózszintek és/vagy hiperglikémia formájában nyilvánulhat meg (59). Továbbá, csökkent inzulinválasz kialakulása is jellemző, melynek következtében csökken az inzulinfüggő glükózclearance, illetve gátlás alá kerül az endogén glükóztermelés visszaszorítása is (60, 61). A hiperglikémia kiküszöbölésére a hasnyálmirigy béta sejtjei emelkedett inzulintermeléssel reagálnak, mely hiperinzulinémia kialakulásához vezet. Egy ideig a béta sejtek képesek elegendő mennyiségű inzulint termelni a normoglikémia fenntartásához, azonban a pancreas endokrin sejtjei idővel kimerülnek és nem tudnak megfelelő mennyiségű inzulint szekretálni, melynek következtében a hiperglikémia állandósul és T2DM alakul ki (62). Molekuláris szinten a következő intracelluláris folyamatok mennek végbe: az inzulin receptorkötését követően létrejövő tirozinfoszforiláció kettő, egymással párhuzamos folyamatot indít be: a foszfoinozítid-3-kináz (PI3K) és a mitogén-aktivált-protein kináz (MAP) útvonalat (63). IR-ban a PI3K-Akt útvonal szenved zavart, mely az endoteliális nitrogén-oxid csökkent termelésén keresztül endotéldiszfunkcióhoz, a 4-es típusú glükóztranszporter (GLUT4) csökkenő transzlokációjához, majd végül a zsírszövet és a harántcsíkt izomszövet csökkenő glükózfelvételéhez vezet (64, 65). Ezzel ellentétben, a MAP kináz útvonal érintetlen marad, így az endothelin-1 (ET-1) termelése, a vaszkuláris sejtadhéziós molekulák és a vaszkuláris simaizomsejteket érő mitogén szignálok expressziója folyamatos marad (65, 66, 67). Ezen folyamatokon keresztül, az IR ateroszklerózist indukáló vaszkuláris eltérésekhez vezet, mely talaját képezi a MetS következtében kialakuló vaszkuláris megbetegedéseknek. Ezen kívül, IR-ban zavart szenved az inzulin lipolízist gátló hatása is, melynek következtében megnő a szérumban keringő szabad zsírsavak (free fatty acids, FFA) mennyisége, ami egy ördögi kört beindítva fenntartja az inzulin antilipolitikus hatásának gátlását (68). Így, az antilipolitikus folyamatok dominanciája miatt IR-ban a FFA szintek jelentősen megemelkednek. Az IR-asszociált FFA szint növekedést kulcsfolyamatnak tartják a MetS patológiájában. MetS-ban szenvedőknél excesszív mennyiségű, döntően abdominális lokalizációjú zsír jelenléte jellemző, mely folyamatos szubsztrátját képezi a lipolitikus folyamatoknak. Az emelkedő FFA szint több további ponton okoz zavart mind a glükóz mind pedig a zsírsavcsereben. Az emelkedő zsírsavszintek miatt egyrészt csökken az izom inzulin mediálta glükózfelvétele, másrészt, a zsírsavak lipotoxikus hatása következtében csökken a pancreas béta sejtek inzulintermelése is. Ezzel párhuzamosan a máj glükoneogenezise és

lipogenezise azonban fokozódik.

1.2.4.2. Hiperkoagulabilitás és gyulladós állapot

A metabolikusan aktív zsírszövet proinflammatorikus, illetve protrombotikus mediátor-termelése IR hatására fokozódik: gylcerol, FFA, tumor nekrozis faktor alfa (TNF-alfa), interleukin-6 (IL-6), C-reaktív protein (CRP), plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1), illetve heparin-kötő epidermális növekedési faktor-szerű növekedési faktor (HB-EGF) termelése jellemző (42, 69). A termelt hormonálisan aktív anyagok simaizomsejt proliferációt és vaszkuláris remodellinget indíthatnak be, melyek szintén hozzájárulnak a kiserek szintjén később bekövetkező változások kialakulásához. Ezeken túlmenően, a zsírszöveti produktumok inzulinszenzitivitással, oxidatív stresszel, véralvadással, és gyulladással összefüggő folyamatokat is mediálnak (42, 70, 71, 72). A zsírszövet által termelt proinflammatorikus és trombogén faktorok termelésének hátterében a szöveti hipoxia áll (69). A kalóriabevitel növekedésének következtében létrejött adipocitahiperplázia, - és hipertrófia miatt a zsírszövet vérellátása zavart szenved, mely hipoxia kialakulásához vezet. A hipoxia zsírszöveti nekrozist és makrofáginfiltrációt idéz elő, mely elősegíti a bioaktív partikulumok produkcióját (69). A MetS-ban megjelenő egyik legfontosabb prokoaguláns mediátor, a PAI-1, a szöveti típusú plazminogén aktivátor gátlása révén a fibrinolízis zavarát idézi elő, melynek következményeként aterotrombotikus folyamatok jutnak érvényre (73). Ezen kívül, a fibrinogén, a VII-es és a VIII-as faktor szintje is megemelkedik, melyek szintén a prokoaguláns állapot fenntartásának szolgálatában állnak (58). A fent részletezett folyamatokból láthatjuk, hogy a FFA szintjének emelkedése több folyamat párhuzamos iniciálásáért, illetve fenntartásáért is felelős, melyek közös kiindulópontja a megnövekedett mennyiségű viszcerális zsír. A zsírszövet-asszociált simaizom proliferáció, a vaszkuláris remodelling, illetve az ateroszklerotikus vaszkuláris elváltozások képezhetik a későbbiekben MetS talaján kialakuló vaszkuláris események patofiziológiai alapját.

1.2.4.3 Aterogén diszlipidémia

Az IR hatására aterogén diszlipidémia is kialakul. Egyrészt, a fentebb már részletezett, károsodott inzulinjelátvitel hatására fokozódó lipolízis következtében a triglicerid termelés szubsztrátjaként szolgáló szérumban FFA szint emelkedik. Mivel az FFA a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (very low-density lipoprotein/VLDL) alapvető partikulumának, az ApoB-nek a termelését is stabilizálja, így nemcsak a triglicerid, hanem a VLDL termelés is fokozódik. Másrészt, az inzulin ApoB-t degradáló hatása IR-ban nem érvényesül, mely folyamat szintén

hozzájárul a VLDL szintjének emelkedéséhez. Ezen túl, az inzulin a VLDL clearancért felelős lipoprotein lipáz enzim aktivitását is szabályozza, mely hatás IR-ban kevésbé fejeződik ki (74) (75). Az így létrejött fokozott VLDL termelés és a csökkent VLDL clearance hipertrigliceridémia kialakulásához vezet, melynek talaján szintén ateroszklerotikus vaszkuláris elváltozások alakulhatnak ki. Az IR-asszociált lipideltérések összefüggést mutatnak az oxidatív stressz és endotél-diszfunkció létrejöttével is, melyek szintén a MetS alapvető háttérelemei közé tartoznak.

1.2.4.4 Neurohormonális mechanizmusok

Az IR mellett, a MetS kialakulásának hátterében különböző neurohormonális mechanizmusoknak és mediátoroknak is szerepet tulajdonítanak, melyek közül az adiponektin, a leptin, illetve a renin-angiotenzin rendszer (RAS) szerepe emelhető ki. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a viscerális zsírszövet mennyiségének növekedése negatív korrelációt mutat a protektív hatású adiponektin szinttel, míg a vaszkuláris szempontból kockázati tényezőt jelentő leptin szintjével pozitívan korrelál (42). A leptin a jóllakottság érzés és az energiabevitel szabályozásában részt vevő adipokin (69). Döntően a hypothalamusban és az agytörzsben lévő receptorokon keresztül kontrollálja a jóllakottság érzését, az energiafelhasználást és különböző neuroendokrin funkciókat (76, 77). Ismert, hogy a metabolikus betegségekben kialakuló leptinrezisztencia során nemcsak az étvágy, - és az energiaszabályozási folyamatok szenvednek zavart, hanem hipertónia is kialakulhat. A leptin ugyanis növeli a perifériás vaszkuláris rezisztenciát, valamint a szimpatikus idegrendszer aktivitásának növelésén keresztül hozzájárulhat magasvérnyomásbetegség megjelenéséhez (78, 79). Ezen mechanizmusból is láthatjuk, hogy a MetS-t alkotó különböző komponensek kialakulását a már meglévő komponensek kórélettani folyamatai is befolyásolják. Az egyik komponens megjelenése hatással van egy másik MetS alkotó megjelenésére. Így egyfajta ördögi kört beindítva egyre több alkotóelem jelenik meg, melyek mind az alapszindróma súlyosbodásának szolgálatában állnak. A leptin szintjének emelkedésével párhuzamosan a protektív hatású adiponektin szintje csökken. Az adiponektin részt vesz a lipid, - és glükózmétabolizmus szabályozásában. Továbbá, növeli az inzulinszenzitivitást, szabályozza a testsúlyt és a táplálékbevitelt, valamint véd a krónikus gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulása ellen (80). Multifaktoriális antiaterogén hatásmechanizmusai gátolja a MetS-ban kialakuló vaszkuláris elváltozások létrejöttét (81). Az adiponektin termelését több, MetS-ban jelen lévő mediátor modulálja. Ide tartozik például a zsírszöveti makrofágok által termelt tumor-nekrózis faktor-alfa (TNF-alfa), mely feltehetően az IL-6 termelésén keresztül csökkenti az adiponektin szekrécióját és expresszióját (82, 83).

A RAS rendszer a MetS kialakulásában fontos neurohormonális útvonal (42). Ezen a ponton újra a vizcerális zsír szerepét hangsúlyozhatjuk, ugyanis a zsírszövet képes a RAS egyik központi elemének, az angiotenzin II-nek (Ang II) a termelésére, melynek szintje obezitásban, és IR-ban is egyaránt emelkedett (84). Receptorkötést (AT1) követően az Ang II hatására aktiválódó nicotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-oxidáz enzim reaktív oxigén gyökök (reactive oxygen species/ROS) termeléséhez vezet, melyek különböző molekuláris folyamatok triggerelésén keresztül proinflammatorikus állapot, endotélkárosodás és fibroblasztproliferáció kialakulásához vezetnek, hozzájárulva a MetS alappilléret képező hipertenzió, diszlipidémia és kardiovaszkuláris kockázati tényezők megjelenéséhez (42, 85, 86). A MetS részjelenségeként sokszor megjelenő hiperglikémia és hiperinzulinémia az angiotenzinogén, Ang II és az AT1 receptor expressziójának fokozódásán keresztül szintén a RAS rendszer aktivációjához vezet (87). Az IR és hiperinzulinémia szimpatikus idegrendszeri aktivációt is előidézik (88). Az említett vazokonstriktor hatású Ang II termelésén túl, az adipociták a vérnyomásszabályozásban fontos szerepet betöltő aldoszteron termelésére is képesek, ezzel szintén a hipertenzió megjelenésében játszanak fontos szerepet (89). Emiatt az adipocitákat „mini” renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerként is emlegetik (89). Az előbbiekben leírtak alapján elmondhatjuk, hogy a RAS útvonal több különböző mechanizmuson keresztül is aktiválódhat, melyek együttesen és külön-külön is MetS-ban megjelenő hipertenzió kialakulásáért felelhetnek. Ezen túlmenően a létrejövő és fenntartott IR is hozzájárul a hipertenzió létrejöttéhez, egyrészt a megnövekedett mennyiségű FFA vazokonstriktor hatásának köszönhetően, másrészt pedig az inzulin vazodilatatív hatásának csökkenése révén (90).

1.2.4.5 Endotél-diszfunkció

A MetS alapvető patofiziológiai folyamatai közé tartozó endotél-diszfunkció károsodott endotélfüggő vazodilatációhoz, csökkent artériás compliance-hez és ateroszklerotikus folyamatok kialakulásához vezet (91). Az endotélkárosodás létrejöttében számos különböző faktor etiopatológiai szerepét feltételezik pl.: oxidatív stressz, hiperglikémia, glikációs végtermékek, FFA, gyulladáscitokinek és adipokinek (81, 92, 93, 94, 95). A vazodilatatív hatású nitrogén-monoxid termelésének csökkenése, és a párhuzamosan megemelkedett mennyiségű ROS szintén hozzájárulnak az endotélkárosodás létrejöttéhez. Az endotél-diszfunkció talaján kialakuló mikrovaszkuláris eltérések ugyancsak kórélettani alapját képezhetik a MetS-hoz társult kísérőbetegségek kialakulásának.

1.2.4.6 Proinflammatorikus állapot

A fentebb részletezett MetS-ra jellemző folyamatok végül együttesen szisztémás krónikus gyulladáshoz vezetnek, mely a MetS manifesztációért felelős egyik legfontosabb háttér folyamat (42). A szervezet egészét jellemző proinflammatorikus állapot obezitásban, T2DM-ban és a MetS egyéb komorbiditásaiban is jelen van. A gyulladás megjelenése szintén szerepet játszik a mikroerek szintjén bekövetkező változások kialakulásában, melyek talaját képezik a többségében kardio, - és cerebrovaszkuláris eltérésekhez asszociált megbetegedések létrejöttének. A MetS-ban megjelenő proinflammatorikus markerek szintjének mérése a klinikai diagnosztika részét képezheti, melyek meghatározásával a MetS követése, a betegség aktuális státuszának, illetve súlyossági fokának megállapítása válik lehetővé. A három legideálisabb marker erre a célra: a TNF-alfa, az IL-6 és a CRP (42). A zsírszöveti makrofágok által termelt parakrin mediátorként funkcionáló TNF-alfa csökkenti az adipociták inzulinérzékenységét, az inzulinreceptorok inaktivációján keresztül triggereli a lipolitikus folyamatokat, illetve ezzel párhuzamosan az adiponektin szekrécióját is gátolja (69, 96). Így összességében a TNF-alfa az IR állapotának fenntartását segíti. A TNF-alfa indukálta lipolízis hatására a szabad zsírsavak szintje megemelkedik a szérumban, mely a korábban részleteiben leírt molekuláris útvonalakon keresztül a MetS különböző jelenségeinek megjelenéséért felel. Az adipociták és az immunsejtek által termelt IL-6 fokozza a máj CRP termelését (42, 97). A CRP szint jól korrelál a MetS, a diabetes és különböző kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatával (98). A CRP-t jövőben bekövetkező kardiovaszkuláris események előrejelzőjeként tartják számon, függetlenül attól, hogy a MetS adott esetben aktuálisan jelen van-e, illetve milyen mértékben van jelen (99). Az IL-6 a CRP termelés befolyásolásán túl károsítja az inzulinszenzitivitást is, így a MetS-ra jellemző IR fenntartásában is szerepet játszik (100). A TNF-alfa és IL-6 szintek emelkedése összefüggésbe hozható az elhízással és az IR-val (42, 101). Ezen könnyen elérhető paraméterek rutin labor diagnosztikába történő beépítése segítséget nyújthat a metabolikus betegségek progressziójának követésében. Ez lehetőséget teremthet a mielőbbi beavatkozásra, valamint akár a primer szindróma, akár a másodlagos betegségek kialakulásának lassítására és megakadályozására.

1.3 A metabolikus betegségek és a neurodegeneráció molekuláris összefüggései

A metabolikus betegségek a korábban részletesen tárgyalt molekuláris mechanizmusokon keresztül jelentős központi idegrendszeri mikrovaszkuláris eltérések kialakulásához vezethetnek, melyek talaját képezik a hosszútávon megjelenő kognitív funkciócsökkenés, neurodegeneratív, illetve neuroinflammatorikus betegségek kialakulásának. Ámbár a mikrocirkulációs eltérések megjelenésének pontos háttere még nem teljesen ismert, a háttérben álló folyamatok közül számos kapcsolatba hozható a MetS mechanizmusaival részben átfedő obezitásra és T2DM-ra jellemző patofiziológiai folyamatokkal. Jelen kutatási eredményeink mélyebb megértése érdekében fontosnak tartom a metabolikus betegségek (a T2DM-ra és elhízásra fókuszálva) és a neurodegenerációt összekapcsoló patofiziológiai folyamatok részletesebb ismertetését.

Obezitás során a megemelkedett, felesleges kalóriabevitel hatására neuroendokrin szempontból aktív perifériás és centrális zsírszövet felszaporodását eredményező adipocitahiperplázia,- és hipertrófia alakul ki (13). A fenntartott kalóriatöbblet a zsírszöveti gyulladásosejtek aktivációját, valamint a metabolikusan aktív adipociták nagy mennyiségű bioaktív hormontermelését eredményezi, mely végül zsírszöveti diszfunkció és a metabolikus betegségekre jellemző központi idegrendszert is érintő szisztémás metabolikus gyulladás kialakulásához vezet (13). Egy közelmúltban megjelent közlemény alapján a proinflammatorikus állapot előmozdításában az adipociták mellett a gasztrointesztinális rendszer mikrobiális környezetének is szerepet tulajdonítanak (102). Az étkezési szokások, különösen a cukor, - és a zsírtartalom nagymértékben befolyásolják a gasztrointesztinális mikrokörnyezetét, így a metabolikus gyulladás kifejlődését is. Továbbá, a magas kalóriabevitel eredményeként megemelkedő lipotoxikus hatású zsírsavak, és a következményes diszlipidémia eredményeként cerebrális metabolikus diszfunkció is kialakul (13). A zsírsavak ateroszklerotikus plakkok megjelenéséhez vezethetnek, melyek a cerebrális erek mentén lerakódva befolyásolják az agyi mikrocirkulációt és szöveti perfúziót, mely kognitív eltérések alapját képezheti.

Az izmokban és a hasnyálmirigyben lerakódó ektópiás zsírszövet IR-hoz és hasnyálmirigy béta-sejt diszfunkcióhoz vezet (13). Az IR talaján, az obezitás, jelentős komorbiditási tényezőt jelentő definitív diabetezzé alakulhat. Az inzulin elengedhetetlen az agy megfelelő kognitív fejlődéséhez (102). A hippocampusban, illetve a kortexben jelen lévő inzulinreceptoroknak jelentős szerepe van tanulási, valamint memóriával kapcsolatos

folyamatokban (16). Továbbá, az inzulin, mint neurotróp faktor elősegíti a szinaptikus plaszticitás kialakulását is (103). Így akár az obezitásban akár T2DM-ban megjelenő inzulinhiány vagy IR a kognitív zavarok kialakulásának egyik patofiziológiai alapja lehet.

Ismert, hogy a leptin segíti az axonális növekedést és az N-metil-D-aszpartát funkciók keresztül elősegíti a hosszútávú neuronális változások kialakulását (long-term potentiation) (16). Így érhető, hogy az elhízás során megjelenő leptinrezisztenciában károsodik a leptin tanulási és memóriához kapcsolódó folyamatokban betöltött szerepe.

Az elhízás cerebrális hypoperfúzió kialakulásához vezető endotéldiszfunkciót is eredményez (102). A csökkent agyi perfúzió következtében megnő a cerebrovaszkuláris események bekövetkezésének a valószínűsége, mely megnyilvánulhat döntően a thalamust és a bazális ganglionokat érintő átmeneti iszkémiás károsodás (transient ischaemic attack/TIA), illetve iszkémiás és/vagy vérzéses stroke formájában. A hypoperfúzió és a vérzéses-iszkémiás szövődmények önmagukban is növelik a demencia kialakulásának kockázatát. Az obezitás triggerelte AD-asszociált béta-amyloid termelés nemcsak tovább súlyosbítja a már meglévő endotéldiszfunkciót, hanem a demencia fokozódásához is hozzájárul (102).

A fentieket összegezve elmondhatjuk, hogy az elhízást több különböző mechanizmus kapcsolja össze későbbiekben kialakuló kognitív funkciócsökkenés és neurodegeneratív betegségek kialakulásával.

T2DM-ban jellemző hipo, - illetve hiperglikémiás epizódok, az inzulinhiány és/vagy az IR, valamint a glükóztotoxicitás következtében létrejövő fokozott fehérjeglükáció és az oxidatív stressz mind hozzájárulnak a központi idegrendszer mikrocirkulációjának a megváltozásához és következményes kognitív hanyatlás kialakulásához. A hiperglikémia oxidatív foszforilációs folyamatokon, illetve glutamát szint emelkedésen keresztül neuronális károsodást, végül kognitív diszfunkció kialakulását eredményezheti (104).

Az IR következményeként diabetesben is csökken az inzulin prokognitív hatása (16). Továbbá, a periférián kialakuló IR következtében csökken az agyba történő inzulintranszport, mely hatással van a központi idegrendszeri glükózmétabolizmusra, hozzájárul az oxidatív stressz kialakulásához, illetve gátolja az inzulin neurotróp hatásának kifejeződését is. A szintén IR talaján létrejövő hiperinzulinémia centrális és perifériás béta-amyloid plakkok kialakulásához vezet. Ezek a plakkok egy ördögi kört generálva tovább fokozzák a cerebrálisan jelen lévő proinflammatorikus állapotot, mely sejtelhaláshoz és további plakkok képződéséhez vezet (16).

Továbbá, a pancreas által termelt, kognitív egészség megőrzésében fontos amylin diszreguláció mind diabetesben mind pedig obezitásban is jellemző (16, 105). Az amylin nemcsak kompetícióba lép a béta-amyloid plakkokkal a receptorkötési helyért, hanem segíti a plakkok központi idegrendszeri clearancét is (106). Ebből következően az amylin diszreguláció hozzájárul a béta-amyloid plakk akkumulációhoz, ezáltal gyulladós állapotot, illetve neuronelhalást eredményez a központi idegrendszerben.

Végül, diabetesben is megjelenik a cerebrális metabolikus gyulladás, melyet egyrészt a vér-agy gáton átlépő szisztémás gyulladós mediátorok, másrészt a pancreas és a zsírszövet által termelt metabolikus mediátorok modulálnak (16).

A fentebb részletezett patofiziológiai tényezők közül a gyulladás, illetve az oxidatív stressz teremtheti meg a kapcsolatot a diabetes/obezitás-neurodegeneráció kialakulása között. A gyulladás kapcsán létrejövő astrocita,- és mikroglia-aktiváció következményeként fokozott citokin, illetve ROS felszabadulás jön létre, ami idegsejtelhalást, illetve neurondiszfunkciót okoz (16). Végző soron a részletezett patológiai változások kognitív hanyatláshoz, valamint neurodegeneratív, és neuroinflammatorikus betegségek kialakulásához vezethetnek.

1.4 Nukleáris képalkotás szerepe metabolikus betegségekhez társult központi idegrendszeri és perifériás eltérések kimutatásában

1.4.1 [¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata PET/CT-vel

Az emberi szervezetben zajló biokémiai folyamatok leképezésére használt ¹⁸F-fluorodezoxi glükóz pozitronemissziós tomográfia/computer tomográfia/metszeti képalkotás (¹⁸F]FDG PET/CT) napjaink magas szenzitivitású funkcionális molekuláris képalkotó technikája (107). Az [¹⁸F]FDG-t *Pacák és munkacsoportja* szintetizálta 1969-ben, majd az 1970-es években és a 80-as évek elején kezdték el PET tracerként való alkalmazását (108, 109). A PET vizsgálatok pontossága a hybrid eljárások bevezetésével tovább növekedett, melynek köszönhetően a PET leképezés nyújtotta metabolikus/funkcionális információk a CT/MR által szolgáltatott anatómiai, morfológiai adatokkal is kiegészülnek (110).

A leginkább onkológiai indikációkban alkalmazott teljes test és izolált agyi [¹⁸F]FDG PET/CT vizsgálatok alkalmazási köre egyre szélesebb. Manapság már a *demenciák korai diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában*, különös tekintettel az AD és a frontotemporális demencia megkülönböztetésére is egyre inkább használt eljárás (111, 112). A megjelenő tipikus hypometabolikus agyi mintázatok segítséget nyújthatnak a demenciák

predemencia fázisában történő kimutatásában (113). Ezen kívül neuroonkológiai indikációkban, epilepszia diagnosztikájában és mozgási rendellenességek esetén is alkalmazhatjuk még az agyi PET vizsgálatot (114).

Az [^{18}F]FDG szervezetbe történő bejuttatása intravénás módon történik. Az intracelluláris térbe jutott [^{18}F]FDG enzimikus úton, hexokináz enzim által glükóz-6-foszfáttá alakul, mely a további biokémiai folyamatokban már nem vesz részt, így akumulálódik a sejtek intracelluláris kompartmentjében. A felhalmozódás mértéke arányos a glükózmetabolizmus mértékével, mely a facilitált glükóztranszporttól és a hexokináz függő foszforilációtól függ (114). A cukoranyagcsere a glükóztranszporter membránfehérje expressziója, a lokális vaszkularizáció mértéke, a sejtek mitotikus aktivitása, valamint a jelenlévő gyulladáshoz vezető mediátorok szintje is befolyásolja (107). Továbbá, fiziológiai állapotban és számos betegségben is az agyi glükózanyagcsere szoros összefüggést mutat a neuronok aktivitásával (114). Ezért, az idegsejtek aktivitásában bekövetkezett változások a glükózanyagcsereben létrejövő eltérések formájában mutatkoznak meg, mely [^{18}F]FDG PET vizsgálattal leképezhetővé válik (114). Következésképp, a PET alkalmas technikának tűnik a központi idegrendszerben létrejövő, perifériás metabolikus betegségek indukálta agyi funkcionális elváltozások kimutatására.

1.4.2 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]HMPAO agyi perfúziós SPECT vizsgálat

Az emberi szervezetbe juttatott gamma-sugárzó izotópok által kibocsátott gamma-fotonok leképezésére használt egyik legelterjedtebb 3D képalkotó technológia az egyfotonos számítógépes metszeti képalkotás (single-photon computed tomography/SPECT). A különböző radionuklidokkal jelzett farmakonok eltérő dúsulási tulajdonságai teszik lehetővé a különböző szervek egymástól történő független leképezését. A SPECT képalkotás egyik legfőbb előnye, hogy a szervek funkciójáról nyújt információt, szemben a morfológiai jellemzőket vizsgáló hagyományos képalkotó technikákkal. A központi idegrendszeri elváltozások vizsgálatában egyre gyakrabban használt SPECT technika az agyi vérátáramlásról is pontos képet ad. Az így kapott funkcionális információ együttesen értékelhető az egyéb, strukturális változásokat kimutató képalkotó vizsgálatok (CT, MR) során nyert adatokkal. Az agyi perfúziós SPECT vizsgálatok során leggyakrabban technécium-99m jelezte hexametil-propylén-amin-oxim ($^{99\text{m}}\text{Tc}$]HMPAO), vagy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel jelölt etilén-cisztein-dimer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$]ECD) radiofarmakonokat használunk. A tracer beadása intravénásan, előzetesen behelyezett kanülön keresztül történik, felnőttek esetében 555-1110 MBq, gyermekeknél 7.4-11.1 MBq/tskg dózisban. Előnyös farmakokinetikai tulajdonságaik alkalmasnak bizonyulnak az agyi perfúzió

leképezésére. Lipofil jellegükből adódóan könnyen átjutnak az intakt vér-agy gáton. A sejtek intracelluláris kompartmentjébe kerülve kémiai, lipofil-hidrofil átalakuláson mennek keresztül. A konverziót követően a sejtek belsejében csapdába esnek (115). Az ECD tekintetében a deészterifikáció a legfőbb hidrofil átalakuláshoz vezető reakció, még a HMPAO esetében a hidrofil átalakulás háttérében a lipofil forma instabilitása és glutationnal feltételezett interakció állhat (115). Mivel a tracer nem mutat redisztribúciót, azaz a regionális cerebrális perfúzióval arányos kezdeti radiofarmakon-akkumuláció változatlan marad, kiegészítő tomográfias felvétel készítésére van lehetőség (115, 116). A következő indikációk esetén alkalmazunk a leggyakrabban agyi SPECT vizsgálatot: akut és krónikus cerebrovaszkuláris betegségek, *demenciák, neurodegeneratív kórképek* diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája, epilepsziás fókusz műtét előtti kimutatása, traumás sérülések, központi idegrendszert érintő gyulladásos megbetegedések diagnosztikája, valamint agyhalál megállapítása. A vizsgálat elvégzése szempontjából a terhesség és a szoptatás relatív kontraindikációt jelentenek. A megfelelő képi kiértékelés standard biztosítása érdekében fontos, hogy a vizsgálat előtt a beteg bármilyen agyi véráramlásra ható szer és gyógyszer fogyasztását kerülje, pl.: koffein, energiatital, kóla, alkohol, dohányzás. Továbbá, kiemelkedő jelentőségű a csendes és nyugodt környezet biztosítása mind a radiofarmakon beadása közben és a leképezés alatt is, mivel a mozgás, valamint a beszéd is befolyásolják az agyi perfúziót. A leletezés szempontjából érdemes megismerni a beteg korábbi neurológiai, illetve pszichiátriai kórtörténetét, anamnézisben szereplő agyműtéteket, egyéb beavatkozásokat és traumákat, valamint az esetlegesen rendelkezésre álló előző CT/MR vizsgálati képanyagokat. A döntően vizuális alapon történő képi kiértékelés során információt nyerünk az agyi vérátáramlásban keletkezett regionális defektusokról, illetve azok lokalizációjáról, melyek a pontosabb anatómiai lokalizáció érdekében összevethetők korábbi CT/MR képanyagokkal. Így, betegségsspecifikus jelek alapján az agyi SPECT leképezés segítséget nyújthat a diagnózis megállapításában, illetve differenciáldiagnosztikai kérdések megválaszolásában is.

1.4.3. Izotópdiagnosztikai módszerek diabeteses láb diagnosztikájában

A diabeteses láb, illetve szövődményeinek kimutatásában sem marad el a nukleáris medicina, ugyanis izotópdiagnosztikai technikák széles skáláját kínálja. A diabetes generálta perifériás komplikációk detektálásában használt radioizotópos képalkotó technikák nagy része már a klinikai napi rutinban is elérhető. A szkeletális fertőzések és gyulladások kimutatásában pontos, költséghatékony és a betegek által jól tolerált módszer a háromfázisú csontszcintigráfia vagy a [⁶⁷Ga] citráttal végzett SPECT vizsgálat (117). Továbbá, a [^{99m}Tc]HMPAO jelzésű

fehérvérsejtek alkalmazásával történő, 88.4% szenzitivitású és 96.6%-os specificitású SPECT vizsgálatoknak további diagnosztikus értékük van a diabetes indukálta osteomyelitis terápiás válaszreakciójának megítélésében (118). *Gnanasegaran és társszerzőinek* tanulmánya alapján elmondhatjuk, hogy akár a radioizotóppal jelzett fehérvérsejtekkel, akár antigranulocita antitestekkel végzett dedikált SPECT/CT vizsgálatok lehetővé teszik a gyulladáso, illetve a fertőzőes csontelváltozások elkülönítését, mely a neuropátiás Charcot osteoarthropátiában szenvedő diabeteses betegek hatékonyabb menedzsmentjét teszi lehetővé (119). A magas in-vivo és in-vitro stabilitású [^{99m}Tc]metilén-difoszfónát ([^{99m}Tc]MDP) szintén gyakran használt radiofarmakon a diabeteses láb vizsgálata során. Egy korábbi, diabetes talaján létrejött feltételezett osteomyelitisben szenvedő betegeket vizsgáló tanulmányban az [¹⁸F]FDG PET/CT vizsgálat szenzitivitása 74%-nak, míg specificitása 91%-nak bizonyult (120). Továbbá, preklinikai adatok alapján a diabeteses neuropátia progressziójának követésére, illetve a terápiás válaszreakció megítélésére a következő PET és SPECT radiotracerek állnak még rendelkezésre: [¹¹C]metahydroxyephedrin ([¹¹C]HED), 6-[¹⁸F]fluorodopamin ([¹⁸F]LMI1195) PET radiofarmakonok és a [¹²³I]metaiodobenzylguanidin ([¹²³I]MIBG) SPECT tracer (26, 121, 122). A fentiekből megállapíthatjuk, hogy ugyan a diabeteses láb, illetve szövődményeinek kimutatásában számos izotópdiagnosztikai módszer elérhető, ezidáig nem rendelkezünk olyan nukleáris medicinai képalkotó technikával, mely a perifériás mikrovaszkuláris változások detektálására lenne alkalmas diabeteses PN-ban.

A korábban említésre került [^{99m}Tc]HMPAO az agyi perfúzió vizsgálatára leggyakrabban használt radiofarmakon (123). Figyelembe véve a fentebb részletezett kedvező kinetikai tulajdonságait, feltételezzük, hogy a perifériás izmokban a központi idegrendszerhez hasonlóan perfúziófüggő lehet a radiofarmakon-felvétel. Ámbár az izomsejtek pontos [^{99m}Tc]HMPAO felvételének mechanizmusa még nem ismert, azonban néhány lehetséges magyarázatot feltételezünk. Mivel az idegsejtek a cerebrális véráramlással arányosan veszik fel a tracet, úgy gondoljuk, hogy az alsó végtagi izomsejtek radiofarmakon akkumulációja is összefügghet a regionális perfúzióval. Továbbá, a glutation izomsejtmetabolizmusban betöltött kulcsszerepe szintén alátámaszthatja az idegsejtek és izomsejtek radionuklid felvételének feltételezett hasonlóságát (124, 125). Következésképp, az alsó végtagokat érintő mikrovaszkuláris elváltozások detektálása lehetővé válhat a végtagi izomsejtek [^{99m}Tc]HMPAO felvétele alapján.

1.5 Irodalmi áttekintés

1.5.1 Obezitás/diabetes agyi metabolizmusra gyakorolt hatása

A metabolikus betegségek következtében létrejövő cerebrális mikrocirkulációs változások a későbbiekben esetlegesen megjelenő kognitív diszfunkció, illetve neurodegeneratív megbetegedések talaját képezik. A fentebb részletezett, metabolikus betegségekre jellemző patofiziológiai folyamatok mind hozzájárulnak a cerebrális mikrovaszkulaturában bekövetkező változások kialakulásához, melyek képalkotó technikákkal leképezhető agyi metabolikus eltérések kialakulásához vezetnek. A legfontosabb ide tartozó kórélettani folyamatok a következők: ateroszklerózis, mikrovaszkuláris károsodás, fehérjeglikáció, oxidatív stressz, glükotoxicitás, IR és inzulinhiány (104, 126). Irodalmi adatok alapján, a gyulladás, valamint az oxidatív stressz a két leginkább kiemelhető faktor, melyek megteremtik a kapcsolatot a MetS és a neurodegeneráció között (16). A MetS és a kognitív funkciók közötti összefüggést több korábbi tanulmány is vizsgálta, a közöttük lévő inverz asszociációt számos kutatási eredmény meg is erősítette. Továbbá, több korábbi kutatás foglalkozott a különböző demenciákban, különösképpen AD-ban szenvedő betegek agyi metabolizmusával is. A cerebrális metabolizmus feltérképezésére a PET leképezés bizonyult a leginkább alkalmasabb képalkotó technikának. Az AD-ban és egyéb demenciákban jellemző agyi metabolikus mintázatok ismerete eredményeink későbbi megértése szempontjából alapvető fontosságú, ezért a továbbiakban kiemelnek néhány ismert kutatási eredményt. *Friedland és munkatársai* AD-ban szenvedő betegeket tanulmányozva, hypometabolizmust mutatott ki a precuneus/gyrus cinguli hátsó részének régiójában (PCC), laterális parietotemporális, illetve frontális agyi régiókban (127). Több, [¹⁸F]FDG PET leképezési technikát alkalmazó tanulmány is megerősítette a PCC-ben mutatkozó hypometabolizmust AD-ban, az egészséges populációhoz képest (128, 129, 130).

Korábbi PET tanulmányok az általánosan megjelenő, globális agyi metabolizmuscsökkenés mellett, a temporális, illetve a parietális kortex területén is detektáltak fokális hypometabolizmust AD-ban (127). Továbbá elmondhatjuk, hogy a betegség folyamán a primer kortex és a subkortikális struktúrák metabolizmusa relatíve megőrzött marad a parietotemporális és frontális asszociációs kortexekhez képest (128). A megtartott metabolizmusú régiók közé döntően a primer szenzomotoros és vizuális kortikális régiók, a striatum, a thalamus, a kisagy és a híd tartoznak (131, 132). A diagnózis megállapítását és klinikai szempontokat is figyelembe véve a parietotemporális régió metabolizmuscsökkenését tartják az AD-ra jellemző patognomikus eltérésnek. Néhány korábbi tanulmány az AD-ban

látható agyi metabolikus mintázathoz hasonló megjelenésű metabolikus térképet detektált elhízásban és T2DM-ban is. Megfigyelték, hogy emelkedő szérumglükózszintek, illetve IR esetén az AD-asszociált agyi régiók [¹⁸F]FDG felvétele szignifikánsan csökken (11, 133). *Liu és munkatársai*, kb. 2 hónapig magas zsírtartalmú diétán tartott egerek agyában alacsonyabb glükózfelvételt detektált a kontrollcsoportéhoz képest (134). *Wang és munkacsoportja* a száj, az ajkak és a nyelv érzékeléséért felelős parietális szomatoszenzoros kortikális régiókban magasabb éhomi glükózmétabolizmust detektált obezekben (135). *Marques és kutatócsoportja* a végrehajtó funkciókhoz kapcsolt agyterületeken észlelt magasabb éhomi metabolizmust (136). Egy másik tanulmány negatív korrelációt mutatott ki a BMI és a frontális glükózmétabolizmus között (137). Továbbá, *Nam és munkatársai* egyidejűleg jelen lévő alacsony agyi és magas hepatikus FDG-felvételt állapított meg MetS-ban (138). Egy másik tanulmányban jelzett hiperglikémia jelenlétének hatására kialakuló csökkent FDG-felvételtől számoltak be a frontális, a temporális és a parietális asszociációs kortexek területén, a gyrus cinguli hátsó részében, valamint a precuneusban (139).

1.5.2 Metabolikus betegségek agyi perfúzióra gyakorolt hatása

A MetS agyi perfúzióra gyakorolt hatásával is számos kutatás foglalkozik. A MetS-ban megjelenő perfúziós eltérések patofiziológiai alapját szintén a mikrovaskulátúrában megjelenő eltérések képezik. Több tanulmány is beszámolt arról, hogy az általános populációban az agyi perfúzió megváltozása kockázati tényező kognitív diszfunkció kialakulása szempontjából (140, 141). Ismert továbbá a kapcsolat az elhízás/T2DM, valamint a perfúziós abnormalitások között is, melyek szintén kognitív zavarokhoz, és hosszútávon neurodegeneráció, valamint demencia kialakulásához vezethetnek.

Bissels és munkatársai kimutatták, hogy a demencia kockázata 73%-kal magasabb T2DM betegekben a nem diabetesesekhez képest (142). Egy olasz tanulmány, melyben MetS-ban és MCI-ben szenvedő betegeket vizsgáltak szintén megerősítette a kapcsolatot az elhízás és a demencia között (143). *Birdsill és társszerzői* 15%-os átlagos szürkeállományi perfúziócsökkenést detektált MetS-ban, melyet csökkent memóriafunkcióval hoztak összefüggésbe (144). *Cui és munkatársai* csökkent agyi perfúziót észlelt a gyrus cinguli hátsó részében (hátsó cinguláris kortex), a precuneusban és mindkét oldalon az occipitális lebeny területén T2DM-ban (145).

Willeumier és munkacsoportja magasabb BMI-vel rendelkező egészséges emberek körében végzett kutatásuk során a következő agyterületek csökkent regionális cerebrális

perfúzióját detektálta: Broadmann 8, 9, 10, 11, 32 és 44 (146). Ezek az agyterületek döntően figyelemhez kapcsolt funkciókhoz, érvelési és végrehajtó funkciókhoz kötöttek. Továbbá, összefüggést állapítottak meg a magasabb BMI és az AD-ban is érintett prefrontális kortextben tapasztalható csökkent regionális keringés között. *Gunstad és munkatársainak* eredménye alapján elmondhatjuk, hogy az emelkedett BMI-vel rendelkező egyének kivitelező/végrehajtó képessége rosszabb (147). *Gustafson és társai* a BMI és az agyi atrofia, mint fő neurodegenerációs marker közötti kapcsolatot vizsgálva megállapították, hogy a BMI 1.0 kg/m²-rel történő emelkedése során 3%-os temporális atrofianövekedés következik be, mely előrejelezheti kognitív diszfunkció létrejöttét (148).

Ezek a tanulmányok megerősítik a kapcsolatot a metabolikus betegségek talaján létrejövő perfúziós eltérések és a kognitív funkciócsökkenés között.

1.6 A metiléntetrahydrofolát reduktáz (MTHFR) enzim C677T genetikai polimorfizmus biokémiai alapjai, kapcsolata a metabolikus betegségekkel és a neurodegenerációval

A metiléntetrahydrofolát reduktáz enzim (MTHFR) az intracelluláris folát és homocisztein (Hcys) metabolizmusban részt vevő egyik kulcsenzim. A MTHFR ezen kívül a DNS metilációban is részt vesz (149). Az enzim a Hcys metioninná történő remetilációjában kosubsztrátként jelen lévő, 5, 10-metiléntetrahydrofolát 5-metiltetrahydrofoláttá történő átalakításáért felel. A Hcys, mint esszenciális aminosav az S-adenozylmetionin (SAM) prekursorának, a metioninnak a demetilált formája (150). A SAM a szervezet legfontosabb metil csoport donora (150).

A Hcys metabolizmusának két útja ismert: a remetiláció és a transzszulfuráció. A remetiláció a következő módon történik: a Hcys, ami a metionin demetilált formája, betainból vagy 5-metiltetrahydrofolátból származó metilcsoport segítségével metioninná remetilálódik (150). Az 5-metiltetrahydrofolát a táplálékkal bevitt folsavból 5, 10-metiléntetrahydrofoláton keresztül jön létre (150). Az 5, 10-metiléntetrahydrofolát 5-metiltetrahydrofoláttá történő átalakításáért felelős a MTHFR enzim. A folyamat létrejöttéhez B12 kofaktorra is szükség van.

A MTHFR enzimet az 1p36.3 kromoszómán elhelyezkedő MTHFR gén kódolja (151). A 11 exont tartalmazó gén 2.2 kilobázis hosszúságú (151, 152). A MTHFR gén számos genetikai polimorfizmusa ismert, melyek közül a két legfontosabb a *677C>T* és a *1298A>C* (150). Rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a *C677T* polimorfizmus (rs1801133) a manapság leggyakrabban tanulmányozott egy pontos nukleotid polimorfizmus (single nucleotid

polimorfizmus/SNP) (152, 153). *C677T* polimorfizmus során a gén 677. pozíciójában egy citozin-timin (C→T) nukleotidcsere történik (154). Ez, az enzim aminosavszerkezetében egy alanin valinra történő cseréjét eredményezi, melynek következtében a fiziológiásnál alacsonyabb aktivitással bíró enzimfehérje alakul ki (154). A *677TT* genotípussal rendelkező egyének az eredeti enzimfehérje aktivitásának kb. 30%-val, míg a *677CT* heterozigóták a fehérje aktivitásának kb. 65%-val rendelkeznek a *677CC* genotípussal bírókhoz képest (150). A *T allél* jelenléte tehát (akár homozigóta *TT*, akár heterozigóta *CT* formában) alacsonyabb aktivitású MTHFR enzim jelenlétéhez vezet, melynek következtében a Hcys szint magasabb, míg a folát szint alacsonyabb lesz (150).

Ismert, hogy a hiperhomociszteinémia (HHcys) és a *MTHFR C677T* polimorfizmus összefüggést mutat a metabolikus betegségek kialakulásával (155, 156). Több tanulmány megerősítette a *T allél* emelkedett előfordulási gyakoriságát metabolikus betegségekben. Egy Kínában végzett tanulmány alapján a *T allél* előfordulási gyakorisága magasabbnak bizonyult MetS-ban szenvedő egyénekben az egészséges kontrollcsoporthoz képest (155). *Ellingrod és munkacsoportja* a *T allél* MetS kialakulására hajlamosító kockázati szerepét erősítette meg skizofrén egyének körében (157). A MetS komponenseiként számontartott T2DM és obezitás, illetve a *MTHFR C677T* polimorfizmus közötti kapcsolat manapság szintén gyakran tanulmányozott. *Chen és munkatársai* közölték, hogy ezen genetikai variációnak szerepe lehet a T2DM kialakulásában (158). Az ezzel kapcsolatosan jelen lévő irodalmi adatok azonban ellentmondóak, néhány tanulmány pozitív asszociációt mutatott ki a T2DM és a *MTHFR C677T* polimorfizmus között, azonban néhány nem talált összefüggést (17). Egy kínai meta-analízis során a *MTHFR C677T* genetikai polimorfizmusa révén létrejött erős korrelációt találtak a Hcys szintek és az elhízás között is (159).

Mind a megnövekedett Hcys, mind a folátszintekben bekövetkező eltérések neurotoxikus hatásokkal hozhatók összefüggésbe, melyek hosszútávon neurodegeneratív változások kialakulásához vezethetnek (153). *Brustolin és munkatársai* kapcsolatot feltételeznek az alacsony folát és emelkedett Hcys szérumszintek, valamint a rosszabb kognitív teljesítmény között (150). Míg *Belcavello* tanulmánya alapján a *CT* genotípus jelenléte 2.4-szeres kockázatot jelent AD kialakulása szempontjából, az AD és a csökkent aktivitású MTHFR enzim közötti kapcsolatot vizsgáló tanulmányok azonban nem egyértelműek (160). *Durmaz és munkatársai* például nem találtak összefüggést a *C677T* polimorfizmus jelenléte és az AD kialakulása között (161).

2. CÉLKITÚZÉSEK

1. Metabolikus betegségekben (T2DM, obezitás) vizsgáltuk az agyi metabolizmust három lépésben:
 - A. T2DM és obez betegek regionális agyi metabolizmusának különbözőségét vizsgáltuk, illetve a két betegcsoport agyi metabolizmusát hasonlítottuk össze normál adatbázissal.
 - B. Összehasonlítottuk a T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatát, valamint meghatároztuk ezen mintázatok összefüggését különböző, metabolikus státuszt jellemző paraméterekkel.
 - C. T2DM és obez betegek agyi metabolizmusának összefüggését vizsgáltuk a metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) *C677T* genetikai polimorfizmus jelenlétével, illetve a Hcys szintekkel.
2. További célunk volt a két betegcsoport agyi perfúziójának összehasonlítása és a perfúziót befolyásoló tényezők (életkor, BMI, metabolikus betegség jelenléte) vizsgálata.
3. Vizsgáltuk az alsó végtagok [^{99m}Tc]HMPAO felvételét mindkét betegpopulációban, valamint összefüggéseket kerestünk a radiofarmakon akkumuláció és a PN kimutatására tervezett neurométer vizsgálatok eredményei, illetve glükózhomeosztázist jellemző laboratóriumi értékek és a klinikai paraméterek (életkor, BMI) között.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Prospektív tanulmányunkba bevont betegek a nukleáris medicinai (PET/CT, SPECT, SPECT/CT), valamint hagyományos radiológiai (MRI) képalkotó vizsgálatokon túl, komplex belgyógyászati (részletes belgyógyászati fizikális alapvizsgálat az antropometriai adatok rögzítésével, EKG vizsgálat, vérnyomásmérés, metabolikus állapotot jellemző laborvizsgálatok, MTHFR gén genotipizálása, vizeletvizsgálat, echocardiográfia, Carotis Doppler UH) vizsgálatokon vettek részt.

3.1 Betegek, beválasztási és kizárási kritériumok, etikai engedély

Kutatásunk során kezelt, rendszeresen gondozott T2DM és nem diabeteses, obez betegcsoportot vizsgáltunk. Összeségében 57 diabeteses és 48 obez beteg került beválasztásra. A betegek döntő többsége a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet diabetológia vagy anyagsere szakrendelésén gondozott T2DM és obez betegek közül került beválasztásra. Kisebb hányadában a 4. számú Miskolci belvárosi praxis gondozott betegei is részt vettek a tanulmányban.

A betegbesorolás során szigorú beválasztási és kizárási kritériumokat alkalmaztunk. Beválasztási kritériumaink között a következők szerepeltek: 18-70 közötti életkor, manifeszt, diagnosztizált obezitás ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) vagy kezelt T2DM, valamint mentális és egyéb agyi megbetegedés szempontjából negatív beteganamnézis. A kizárási kritériumaink a következők voltak: terhesség, szoptatás, akut vagy krónikus más megbetegedés, súlyos májbetegség, anamnézisben szereplő központi idegrendszeri trauma, sérülés, vagy egyéb cerebrovaszkuláris esemény, folyamatban lévő szteroid terápia, hipertireózis, tartós retinoid alkalmazás, a basalioma kivételével bármilyen malignus megbetegedés, in situ carcinomák, lábszárfekély, jelentős terápiaváltás a tanulmányt megelőző 6 hónapban és antikoaguláns kezelés.

A vizsgálatok megkezdése előtt részletesen tájékoztattuk a betegeket a vizsgálat céljairól, illetve a különböző vizsgálatok menetéről. Írásos beleegyező nyilatkozat aláírása után kezdtük meg a vizsgálatok kivitelezését (OGYEI/2829-4/2017).

3.2. T2DM és obese betegek [¹⁸F]FDG agyi metabolizmusának vizsgálata

3.2.A regionális [¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata a két betegcsoportban külön-külön, és ezek normál adatbázissal történő összehasonlítása

Ebben a vizsgálati részben 51 T2DM-ban szenvedő beteg és 45 obese beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek antropometriai paraméterei és az elvégzett vizsgálatokkal kapcsolatos információk részletei az 1-3. Táblázatokban láthatók.

1. Táblázat Agyi metabolizmus vizsgálata, „A” és „B” vizsgálati rész: A T2DM-ban és obezitasban szenvedő betegek nem Gauss-eloszlású antropometriai paraméterei

	T2DM betegek (51)			obez betegek (45)			p érték
	medián	átlag; SD	érték tartomány	medián	átlag; SD	érték tartomány	
életkor (év)	50.5	50.64; 7,88	33-73	52.00	52.00; 9,98	32-67	>0.1
BMI (kg/m ²)	32.81	33.68; 5,95	24-53	36.33	37.79; 5,75	30-54	<0.001 ***

a paraméterek p értékei a 2-es típusú diabeteses és obese betegcsoport kétmintás Student-féle t tesztjéből származnak; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; BMI: body mass index/testtömegindex, SD: szórás, ***Szigifikanciaszint <0.001

2. Táblázat Agyi metabolizmus vizsgálata, „A” és „B” vizsgálati rész: A T2DM-ban és obezitásban szenvedő betegek Gauss eloszlást követő antropometriai paraméterei

	T2DM betegek (51)			obez betegek (45)			p érték
	átlag; SD	medián	érték tartomány	átlag; SD	medián	érték tartomány	
súly (kg)	98.10; 19.45	96	63-158	111.89; 23.61	105	63-165	0.003
magasság (cm)	170.24; 8.78	170	155-187	170.89; 11.44	170	140-196	0.897

a paraméterek *p* értékei a 2-es típusú diabeteses és obez betegcsoport kétmintás Student-féle *t* tesztjéből származnak; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; SD: szórás; *Szignifikanciaszint <0.05*

3. Táblázat Agyi metabolizmus vizsgálata, „A” és „B” vizsgálati rész:

	T2DM betegek	obez betegek
PET/CT	51	45
MRI	48	30
Laboratóriumi vizsgálat	50	45

A T2DM-ban és obezitásban szenvedő betegek körében elvégzett vizsgálatok; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; PET/CT: hybrid pozitron emissziós tomográfia/computer tomográfia; MRI: mágneses magrezonancia leképezés

3.2.A.1 [¹⁸F]FDG PET/CT leképezés

Az agyi metabolizmus leképezésére konvencionális agyi protokoll szerint [¹⁸F]FDG PET/CT vizsgálatot végeztünk (AnyScan, Mediso, Hungary). A gyűjtés 45 perccel (+/- 5 perc) 3,5 MBq [¹⁸F]FDG/kg (maximum dózis: 530 MBq) intravénás injekcióját követően kezdődött.

Az injekálás automata injektor (MEDRAD Intego, Bayer) segítségével történt. A statikus PET begyűjtési paraméterek a következők voltak: 10 min/FOV, 2x2x2 mm-es voxelméret, 160x160x76 mm-es mátrixméret, míg a low-dose CT a következő paraméterek szerint történt: 120 kV, 100 mAs. A PET/CT vizsgálat előtt minden beteg esetén aktuális (pre-PET/PET vizsgálat előtti) vércukorszint meghatározása történt ujjbegyből nyert kapillárisvérből (ACCU-CHEK® Performa, Roche Diagnostics). 12 mmol/L feletti értékek esetén a vizsgálatot nem végeztük el, glükózkontrollt követően a betegeket új időpontban vizsgáltuk meg.

3.2.A.2 Regionális agyi metabolizmus vizsgálata és ennek normál adatbázissal történő összevetése NeuroQ szoftver segítségével

FDA által elfogadott, standardizált, normál adatbázison alapuló NeuroQ analízist (NeuroQ™ 3.6, Syntermed) alkalmaztunk a betegek regionális [¹⁸F]FDG agyi metabolizmusának megítélésére, illetve a normál populációval történő összehasonlítására. A betegek [¹⁸F]FDG felvételeit automata számszerűsítés érdekében DICOM formátumban importáltuk a NeuroQ szoftverbe. Így 240 standardizált, előre definiált (ROI/region of interest) régió metabolikus aktivitását határoztuk meg. A gyártói ajánlás alapján azon régiók metabolikus aktivitását tekintettük abnormálisnak, melyeknek a radiofarmakon felvételi értékei több mint 1.65 SD-vel a normál adatbázis átlagértékei alatt voltak.

3.2.B T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatának összehasonlítása, illetve ezek metabolikus paraméterekkel való összefüggése

Ebben a vizsgálati részben a 3.2.A résszel megegyezően 51 T2DM-ban szenvedő beteg és 45 obez beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek antropometriai paraméterei és az elvégzett vizsgálatokkal kapcsolatos információk részletei az 1-3. Táblázatokban láthatók.

3.2.B.1 [¹⁸F]FDG PET/CT leképezés

A PET/CT leképezés a 3.2.A.1 részben részletezett leképezéssel megegyezik.

3.2.B.2 Agyi MRI vizsgálat

Az agyatlasz technika alkalmazásához 48 T2DM és 30 obez beteg esetén kiegészítő T1-súlyozott MR felvételek készültek (Achieva 3.0T (TX)-DS, Philips, voxelméret: 0.5x0.5x1 mm, mátrixméret: 480x480x175). A leképezés során 3D turbo field echo protokollt használtunk 8 ms-os repetíciós idővel (TR) és 3.7 ms-os echo idővel (TE).

3.2.B.3 Metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek meghatározása

A beválasztásra került betegek metabolikus státuszát jellemző néhány laboratóriumi paramétert is meghatároztunk. A szérumglükózsztinteket spektrofotometriás módszerrel

szérummintából (Roche Diagnostics), a HbA1c értékeket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszerrel (BioRad, Hercules, CA, USA) K3-EDTA antikoagulált teljes vérmintából határoztuk meg. Ezekon kívül a következő metabolikus státuszt jellemző laborértékeket is megmértük: thyreoidea stimuláló hormon (sTSH), triglicerid (Tg), koleszterin, magas sűrűségű/high-density lipoprotein koleszterin (HDL-C), alacsony sűrűségű/low-density lipoprotein koleszterin (LDL-C), apolipoprotein A-I (ApoAI), apolipoprotein B (ApoB). Ujjbegyből vett kapillárisvérből a PET/CT vizsgálat előtti, pre-PET vércukorértékeket is meghatároztuk (ACCU-CHEK® *Performa*, Roche Diagnostics).

3.2.B.4 Agyi metabolizmus képfeldolgozás, Statistical Parametric Mapping (SPM) analízis: Csoportösszehasonlítás, korrelációanalízis

Az SPM analízis során használt képanyag előfeldolgozását egy, a munkacsoportunk által kidolgozott automatizált munkafolyamat segítségével végeztük el, mely négy fő procedúrát foglalt magába. A 78 MR felvétellel is rendelkező beteg esetén 71 esetben készült PET felvétel is, ezért az image preprocessing során ennek a 71 betegnek a képanyagát használtuk fel. Először a 71 beteg T1 súlyozott MRI felvételét az MNI152 agyi templáthoz transzformáltuk az ANTS lineáris és nem lineáris képregisztrációs szoftver segítségével (Avants, 2008) (162). Ezt követően, a betegek PET képeit a transzformált T1 képekhez regisztráltuk a FLIRT lineáris regisztrációs eszközzel (Jenkinson, 2001) (163). Ezen térben normalizált képek átlagolásával létrehoztunk egy, a populációra jellemző FDG templátot. Ezt követően minden alany FDG PET felvételét az így elkészült FDG templáthoz illesztettük. Az SPM módszer általános arányossági küszöbölési protokollja szerint maszkoltuk az FDG-PET felvételeket az átlagos képintenzitás 80%-a felett: csak azokat a képelemeket vettük figyelembe, amelyek tartalma az átlagérték 80%-át meghaladta. Ezzel elértük, hogy a statisztikai elemzést az agytérfogaton belülre korlátozzuk. Továbbá, az intenzitásértékeket úgy skáláztuk, hogy a standard felvételi érték (SUV) átlaga 50-et vegyen fel. Végül, a normalizált képeket egy 16 mm félértékszélességű Gauss-kernellel simítottuk.

3.2.C T2DM és obez betegek agyi metabolizmusának összefüggése a metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) gén C677T genetikai polimorfizmus jelenlétével, valamint a Hcys szintekkel

Ebben a részben 51 T2DM-ban szenvedő beteg és 48 obez beteg adatait dolgoztuk fel.

3.2.C.1 [¹⁸F]FDG PET/CT leképezés

A [¹⁸F]FDG PET/CT leképezés megegyezik a 3.2.A.1 részben leírt leképezéssel.

3.2.C.2 Agyi MRI vizsgálat

Az agyi MRI vizsgálat kivitelezése megegyezik a 3.2.B.2 részben leírtakkal.

3.2.C.3 Hcys szint meghatározása

A Hcys szintek (referenciaérték: 12.6 $\mu\text{mol/L}$) mérése K3-EDTA antikoagulált plazmából történt. A mintákat jégzsélén, 2-8 °C-on szállítottuk a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetébe. A Hcys koncentráció mérése a mintavételt követően 30 percen belül megtörtént, kemiluminescens immunoassay (CMIA) technikát alkalmazva Architect-i1000SR® analizátor segítségével (Abbott, Wiesbaden, Germany).

3.2.C.4 MTHFR genotipizálás

Ötvenegy T2DM és 48 obez beteg MTHFR genotipizálását végeztük el. A DNS-t perifériás vérből extraháltuk. QiaAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Germany) segítségével a mintákat K3-EDTA antikoagulált Vacutainer csövekbe helyeztük (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). A genotipizálás LightCycler 480 Real-Time PCR technológiával történt (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) hybridizációs próbák és olvadáspont analízis végzésével. A LightCycler technológia ötvözi a gyors ciklusú polimeráz láncreakciót a valós idejű fluoreszcens monitorozással és az olvadási görbe elemzésével (164).

Ezt követően a *T allél* jelenléte alapján a betegeket két alcsoportba osztottuk. Az első csoportba kerültek a *CC* genotípussal rendelkező betegek (*T allél* hiánya), a második csoportba a homozigóta *TT* vagy a heterozigóta *CT* genotípussal jellemezhető betegeket soroltuk (egy vagy kettő *T allél* jelenléte).

3.2.C.5 Agyi metabolizmus képfeldolgozás: SPM analízis

A képfeldolgozás a 3.2.B.4 részben ismertettekkel megegyezik.

3.3 Agyi perfúzió vizsgálata

Negyvenhárom T2DM-ban szenvedő beteg és 26 obez beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek antropometriai paraméterei az 4. Táblázatban láthatók.

4. Táblázat Agyi perfúzió vizsgálata: Antropometriai paraméterek

	Obez betegek (26)				2-es típusú diabeteses betegek (43)				teszt	p érték
	medián	átlag	SD	értékt.	medián	átlag	SD	értékt.		
életkor	53,50	53,27	9,89	32-67	50,00	49,77	8,59	33-73	t	>0.1
magasság (cm)	168,00	168,85	11,70	140-196	170,00	170,47	8,77	155-187	t	>0.1
testsúly (kg)	103,00	106,31	21,48	63-150	95,00	96,44	18,10	63-140	t	0.045
BMI (kg/m ²)	35,68	37,09	5,58	31-50	32,41	33,1	5,28	24-47	M-W	<0.01
szérumglükóz szint (mmol/L)	5,80	5,86	0,58	4,90-7,10	7,20	7,67	1,72	5,2-11,9	M-W	<0.0001

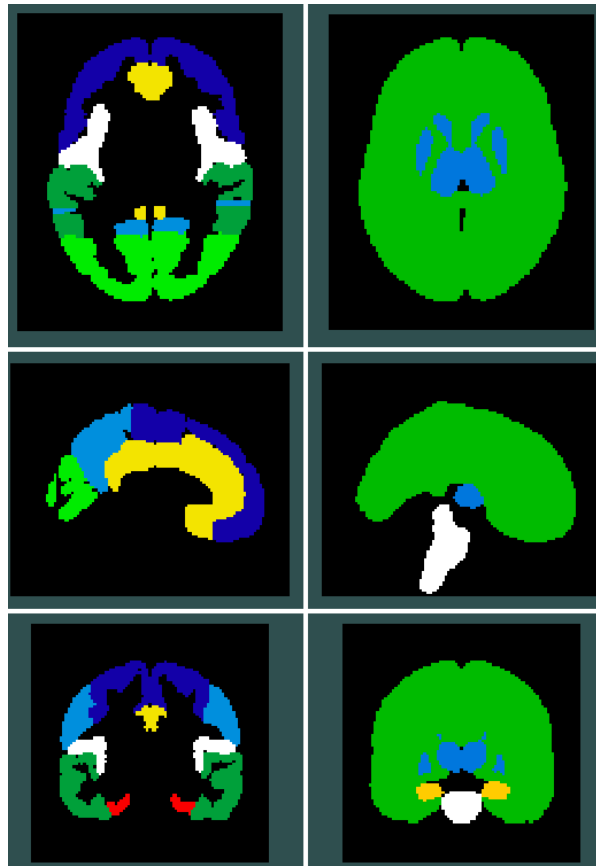
M-W: Mann-Whitney U teszt; t: Student-féle t-próba; SD: szórás; BMI: body mass index/testtömegindex

3.3.1 SPECT leképezés

Az agyi perfúzió SPECT leképezése két detektoros gamma kamerával, alacsony energiájú nagy felbontású/low-energy high-resolution (LEHR), párhuzamos furatú kollimátor (Mediso, Hungary) alkalmazásával történt. A képanyag megfelelő kiértékelésének biztosításához a vizsgálat előtt stressz, - és érzelmi megterheléstől mentes környezetet biztosítottunk a betegek számára. A radiofarmakon intravénás beadása előtt fél órával a pajzsmirigy radiofarmakon-felvételének blokkolása érdekében a betegek per os 1000 mg K⁺-perklorát tablettát kaptak. Ezt követően már a kamera alatt eltöltött 10 perc relaxációt követően a jobb könyökvénába 709±42 MBq [^{99m}Tc]HMPAO (Mediradiopharma, Hungary) intravénás injektálása történt. A SPECT vizsgálat paraméterei a következők voltak: 120 nézet, 128x128-as mátrixméret, 2.36 mm pixelmérettel, 30 sec projekciós idő, automata testkontúr.

3.3.2 SPECT képfeldolgozás

FLIRT lineáris regisztrációs szoftver alkalmazásával merevtest-transzformációt végeztünk a betegek [^{99m}Tc]HMPAO SPECT felvételének és a hozzá tartozó MR képének regisztrálásához. Ezt követően a T1 súlyozott MR képeket az MNI152 atlasztérbe transzformáltuk (2x2x2 mm voxelméret) elasztikus transzformációval az ANTS lineáris és nem lineáris képi illesztőtechnika felhasználásával. A két transzformáció kombinációját alkalmaztuk az MNI térbe történő transzferáláshoz, melyet követően a következő standard VOI-kat (volume of interest) helyeztük fel: frontális lebeny, parietális lebeny, temporális lebeny, occipitális lebeny, limbikus régió, cingula régió, inzula, bazális ganglionok, nagyagy, limbikus rendszer és agytörzs. A VOI-nak használt aggregált agyterületeket az 1. ábra demonstrálja.



1. **ábra** A Harvard-Oxford atlasz alapján aggregált agyi régiókat demonstrálja

3.4. T2DM és obez betegek perifériás mikrocirkulációjának vizsgálata

A perifériás mikrocirkulációt jellemző alsó végtagi radiofarmakon-felvételt az agyi perfúziós vizsgálat részeként, azzal párhuzamosan határoztuk meg. Ebben a vizsgálati részben 57 T2DM és 46 obez beteg adatai kerültek feldolgozásra. Fentebb részletezett kizárási kritériumainkat a következőkkel egészítettük ki: ismert, perifériás mikrovaszkuláris abnormalitás, valamint korábban diagnosztizált és már kezelt PN. A betegek antropometriai paraméterei az 5. Táblázatban láthatók.

5. Táblázat Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata: Gauss-eloszlást követő antropometriai paraméterek

Paraméter	2-es típusú diabeteses betegek (57)				obez betegek (46)			
	Átlag	SD	medián	értéktartomány	Átlag	SD	medián	értéktartomány
Súly (kg)	99,04	19,7 9	98,00	63 – 158	112,8 0	25,4 6	107,50	63 – 180
Magasság (cm)	170,7 3	8,99 8	170,00	155 – 187	170,9 8	11,4 5	170,00	140 – 196
Életkor (év)	50,95	8,03	51,56	32 - 73	52,63	9,71	51,85	32 – 67

SD: szórás

3.4.1. SPECT leképezés

A lábak [^{99m}Tc]HMPAO felvételének vizsgálata az agyi perfúzió vizsgálatát követően történt további radiofarmakon injektálása nélkül. Az alsó végtagok [^{99m}Tc]HMPAO felvételének leképezésére alacsony energiájú, magas felbontású kollimátorral ellátott hybrid SPECT/CT készüléket (AnyScan Trio, Mediso, Hungary) alkalmaztunk. A radiofarmakon injektálása az agyi perfúziós vizsgálatsorozat részeként korábban már részletezettek szerint történt: a jobb könyökhajlatba előzetesen behelyezett kanülön keresztül 709±42 MBq [^{99m}Tc]HMPAO (Mediradiopharma, Hungary) intravénás injektálását megelőzően a betegek per os 1000 mg perklorát tablettát kaptak a pajzsmirigy per technetát-felvételének blokkolása érdekében. 15 perccel a radionuklid beadását követően SPECT/CT felvételt készítettünk a vádlikat is magába foglaló, lábfejektől proximálisan mért 40 cm hosszúságú szakaszcsonnan fekvő pozícióban. A SPECT/CT felvétel kb. 20 percig tartott.

A SPECT vizsgálat paraméterei a következők voltak: 128x128-as mátrixméret, 15 sec/kép, 120 nézet, step and shoot módszer (lépésenkénti mód), 120 fokos detektorkonfiguráció, automata testkontúr. Sugárgyengítés-korrekciónhoz low-dose CT-t használtunk: 120 kVp, 50 mAs, 1 pitch, 1 sec forgási idő és 2.5 mm szeletvastagság. A Tera-Tomo Q SPECT rekonstrukciós programcsomagot (Mediso, Hungary) használtuk mind az attenuáció korrigált és nem korrigált felvételekhez.

3.4.2. Képfeldolgozás

Az alsó végtagi izmok tracerfelvételének kvantitatív megítélésére standard felvételi értéket (SUV_{peak}) számoltunk mindkét oldali m. suralisra helyezett 2 cm átmérőjű gömb VOI-ból.

3.4.3. Laboratóriumi vizsgálatok

A glükózhomeosztázis megítélése céljából folyadékkromatográfiás módszerrel (BioRad, Hercules, CA, USA) glikált hemoglobin (HbA1c) értékeket határoztunk meg K3-EDTA antikoagulált teljes vérmintából. Továbbá, éhomi vércukorértékeket mértünk nátrium-fluorid-kálium oxalátot (NaF-KOx) tartalmazó szérummintából.

3.4.4. Aktuális érzékelési küszöb (*current perception threshold/CPT*) mérése neurométer segítségével

A perifériás idegdiszfunkció megítélésére aktuális érzékelési küszöböt (CPT) mértünk neurométer segítségével (NM-01/CPT; MSB-MET Ltd., Hungary). A neurométer a kis és nagy myelinhüvelyes és a kis nem myelinhüvelyes szenzoros idegrostok vezetésének és funkcionális integritásának kvantifikálására használható (165). Bőrfelszínre helyezett vezető géllal bevont elektródákon keresztül manuálisan a nagylábujjak transzcután elektromos stimulációját (L5-ös ideg) idéztük elő háromszor 2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz frekvenciákon. A betegeket arra kértük, hogy a stimulus érzékelésekor nyomjanak meg egy gombot, így a CPT értékek automatikusan generálhatóvá váltak minden egyes frekvencián. 2000 Hz frekvencián 200-526, 250 Hz frekvencián 62-211, míg 5 Hz frekvencián 30-173 közötti CPT értékeket tekintettünk normálisnak. Mind az emelkedett, mind a csökkent érzékenységi értékek szenzoros neuropátia jelenlétére utalnak. A neurométerrel történő vizsgálatok elvégzése kifejezett együttműködést igényelt a betegek részéről.

3.5. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez az SPSS 25 és SPSS 27 (SPSS Inc.) programot használtuk fel. A változók jellemzésére leíró statisztikát adtunk meg (átlag, medián, szórás, kvartilisek, esetszám). A minták normalitását Shapiro-Wilk teszt segítségével határoztuk meg. Student-féle t-próbát alkalmaztunk a normál eloszlást követő paraméterek összehasonlításakor, míg a nem Gauss-féle eloszlást követő paraméterek esetén Mann-Whitney tesztet használtunk. A változók korrelációját Spearman-féle rangkorrelációs együtthatóval jellemeztük. Általános lineáris modellt alkalmaztunk a megfigyelt változók közötti összefüggés vizsgálatához. A

vizsgálatsorozat harmadik részében a laboratóriumi paraméterek (Hcys, glükóz, HbA1c) genotípusfüggő összehasonlításához kétmintás t-próbát, illetve Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a teljes betegpopulációban és a két betegcsoportban külön-külön. A $p < 0.05$ valószínűségi értéket tekintettük szignifikánsnak.

Az agyi metabolizmus voxelalapú csoportösszehasonlítására SPM analízist alkalmaztunk (166). A t-statisztikai képek küszöböléséhez family-wise error (FWE) korrekciós módszert használtunk ($P < 0.05$), és csak a 40 voxel (0.32 cm³) meghaladó klasztereket vettük figyelembe. A perfúziót befolyásoló tényezők meghatározásához általános lineáris regressziót alkalmaztunk Hochberg-féle korrekcióval.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Agyi metabolizmus vizsgálata

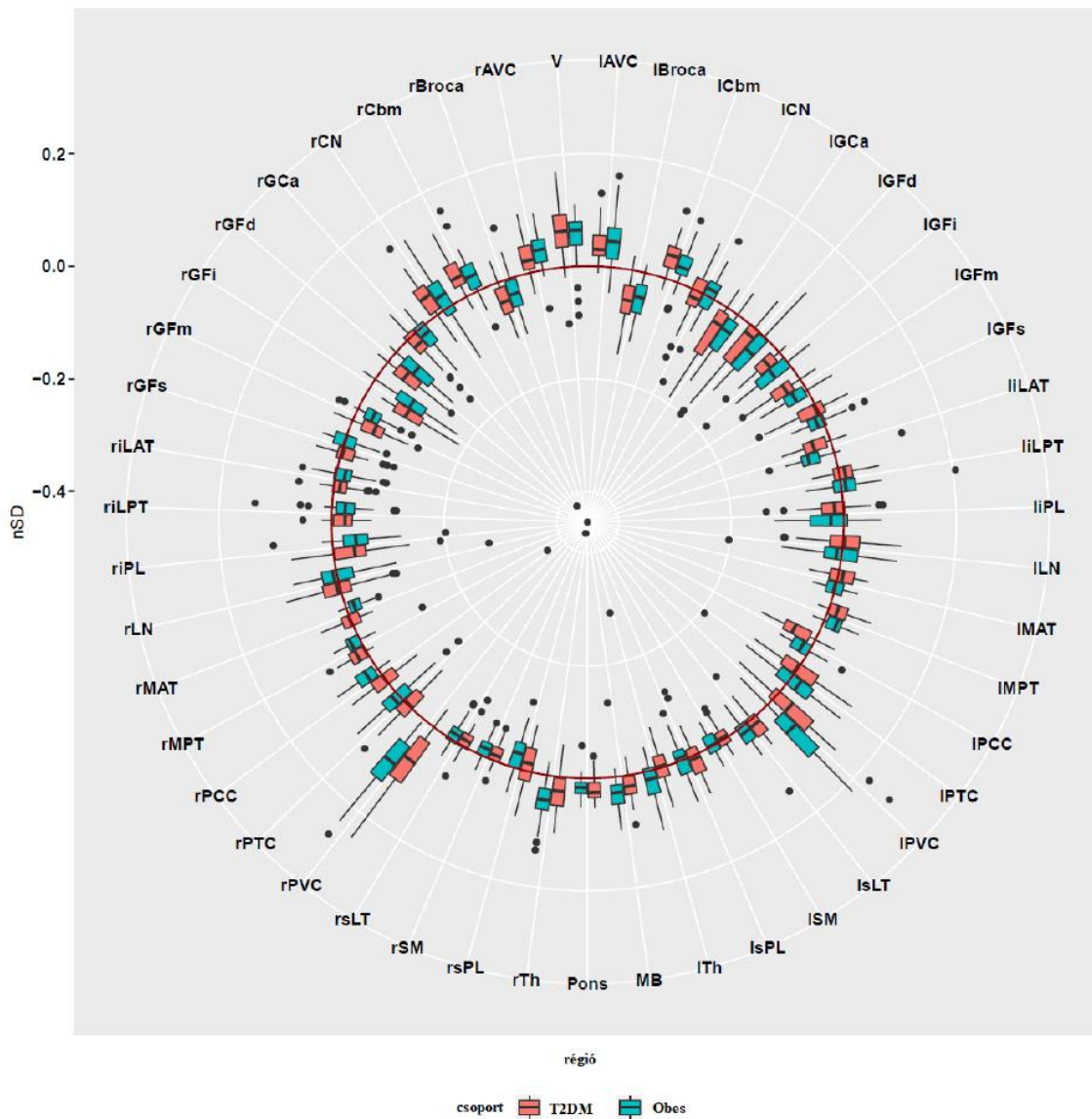
4.1.A Regionális [^{18}F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata és annak normál adatbázissal történő összehasonlítása

Az „A” vizsgálati részbe bevont betegek fő antropometriai paraméterei, és az elvégzett vizsgálatokkal kapcsolatos információk részletei az 1-3. Táblázatokban láthatók.

A betegek életkorát ($p=0.42$) és nemét (*khi négyzet teszt*, $p=0.9$) illetően nem volt szignifikáns különbség a két vizsgált betegcsoport között.

Meghatároztuk a betegek szérumglükóz szintjét, HbA1c értékeit és a pre-PET glükózértékeket. Ezek az értékek a T2DM betegcsoportban szignifikánsan magasabbak ($p<0.001$) voltak az obez betegek értékeihez képest. Az obez betegcsoportban a testtömeg és a BMI értékek statisztikailag magasabbak voltak a diabeteses populációhoz képest. A két csoport laborértékeinek összehasonlítása során a T2DM csoportban magasabb Tg szinteket ($p=0.01$), míg az elhízottak esetében szignifikánsan magasabb koleszterin ($p=0.01$), LDL-C ($p<0.001$) és ApoB ($p=0.04$) értékeket találtunk. Továbbá, a T2DM betegek körében a HDL-C értékek szignifikánsan alacsonyabbnak ($p=0.01$) bizonyultak, mint az obezek esetében. Úgy gondoljuk, hogy a két csoport között talált laboratóriumi eltérések magával a jelenlévő metabolikus betegségekkel függhetnek össze.

Kvantitatív (NeuroQ) analízis során sem a diabeteses, sem az obez betegcsoportban nem találtunk a normáltól való szignifikáns regionális metabolikus eltérést (2. ábra). Ugyan néhány régió alacsonyabb tendenciájú [^{18}F]FDG felvételt mutatott, ez a metabolizmuscsökkenés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A csökkent metabolizmusú területek közül a következő néhányat emelném ki: látókéreg (V), bal asszociációs vizuális kortex (lAVC), bal elsődleges látókéreg (lPVC), jobb elsődleges látókéreg (rPVC), jobb cerebellum (rCbM).



2. ábra A NeuroQ analízis eredményeit mutatja. Sem a T2DM, sem az obez betegcsoportban nem találtunk a normáltól szignifikánsan eltérő $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felvételt mutató agyterületet. Ámbár néhány agyi régió alacsonyabb tendenciájú $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felvételt mutatott, a metabolikus eltérések nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. Ezen területek közül a következőket említhetjük: látókéreg (V), bal asszociációs vizuális kortex (IAVC), bal elsődleges látókéreg (IPVC), jobb elsődleges látókéreg (rPVC), jobb cerebellum (rCbm).

4.1.B T2DM és obez betegek agyi metabolikus mintázatának összehasonlítása, illetve ezek metabolikus paramétereiktől való függése

A „B” vizsgálati részbe bevont betegek antropometriai paramétereit, a metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek és az elvégzett vizsgálatokkal kapcsolatos információk részleteit az 1-3. és 6-7. Táblázatokban láthatók.

6. Táblázat Agyi metabolizmus vizsgálata, „B” vizsgálati rész: T2DM-ban és obezításban szenvedő betegek metabolikus státuszát jellemző, Gauss-eloszlást követő laboratóriumi paraméterek

Paraméterek	T2DM betegek	obez betegek	referenciaérték	p érték
	átlag; SD	átlag; SD		
HbA1c (%)	7.59; 1.27	5.49; 0.33	4.2-6.1%	<0.001***
LDL-C (mmol/L)	1.21; 0.34	1.39; 0.32	férfi: >1 mmol/L, nő >1.3 mmol/L	0.013
HDL-C (mmol/L)	3.05; 0.95	3.82; 0.93	<3.4 mmol/L	<0.001***

a paraméterek *p* értékei a 2-es típusú diabeteses és obez betegcsoport kétmintás Student-féle *t* tesztjéből származnak; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; HbA1c: glikált hemoglobin; LDL-C: magas sűrűségű lipoprotein-koleszterin; HDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin; SD: szórás; ***Szigifikanciaszint <0.001

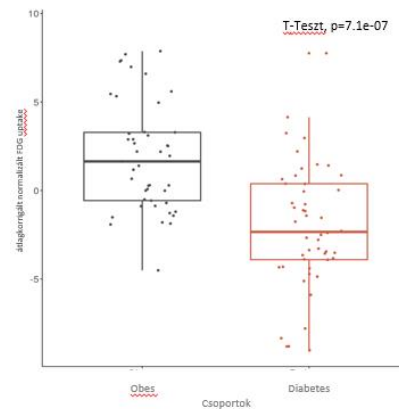
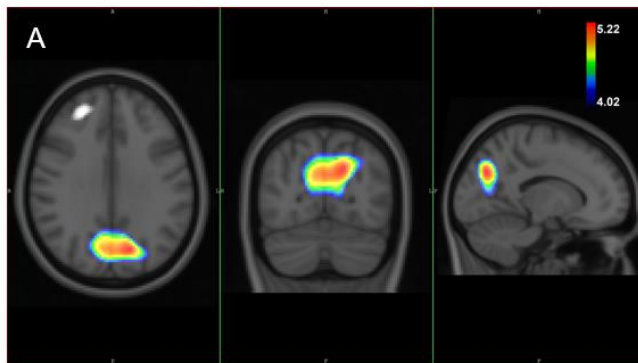
7. Táblázat Agyi metabolizmus vizsgálata, „B” vizsgálati rész: 2-es típusú diabetes mellitusban és obezításban szenvedő betegek metabolikus státuszát jellemző, nem Gauss-eloszlású laboratóriumi paraméterek

Paraméterek	T2DM betegek	obez betegek	referenciaérték	p érték
	medián; IQR	medián; IQR		
pre-PET glükóz (mmol/L)	7.20; 2.55	6.00; 0.78	3.6-6.0 mmol/L	<0.001 ***
szérumglükóz (mmol/L)	8.45; 4.48	5.40; 0.75	3.6-6.0 mmol/L	<0.001 ***
sTSH (mU/L)	1.87; 1.32	2.21; 1.54	0.3-4.2 mU/L	>0.1
Tg (mmol/L)	1.70; 2.20	1.40; 1.00	<1.7 mmol/L	0.015
koleszterin (mmol/L)	4.90; 1.20	5.40; 1.25	<5.2 mmol/L	0.005 **
ApoAI (g/L)	1.55; 0.33	1.68; 0.39	>1.15 g/L	>0.1
ApoB (g/L)	1.11; 0.29	1.21; 0.25	<1.0 g/L	0.045

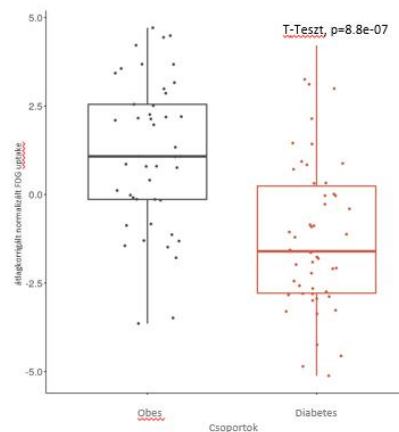
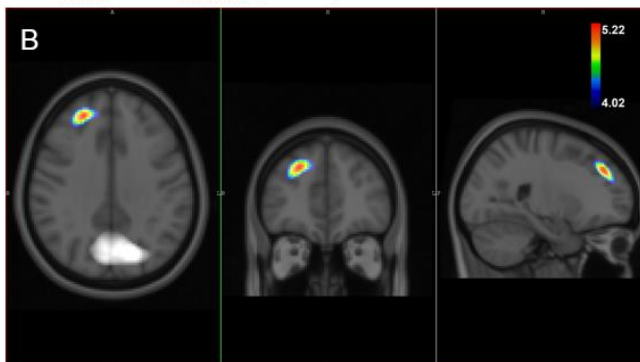
a paraméterek p értékei a 2-es típusú diabeteses és obez betegcsoport kétmintás Student-féle t tesztjéből származnak; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; IQR: interquartilis tartomány; pre-PET glukóz: közvetlenül PET/CT (hybrid pozitron emissziós tomográfia/computer tomográfia) vizsgálat előtt mért glükózárték; PET: pozitron emissziós tomográfia; sTSH: thyreoidea-stimuláló hormon; Tg: triglicerid; ApoA1: apolipoprotein A-I; ApoB: apolipoprotein B
****Szigifikanciaszint <0.01 ; ***Szigifikanciaszint <0.001**

A két vizsgált betegcsoport $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ agyi metabolizmusának voxelalapú csoportösszehasonlítása során szignifikánsan csökkent metabolizmust találtunk a precuneus régiójában, valamint a jobb oldali gyrus frontális superior (rSFG) területén a T2DM csoportban ($p_{\text{FWE}} < 0.05$; 3. ábra).

Precuneus (-14 -72 32)



Jobb gyrus frontális superior (24 42 34)

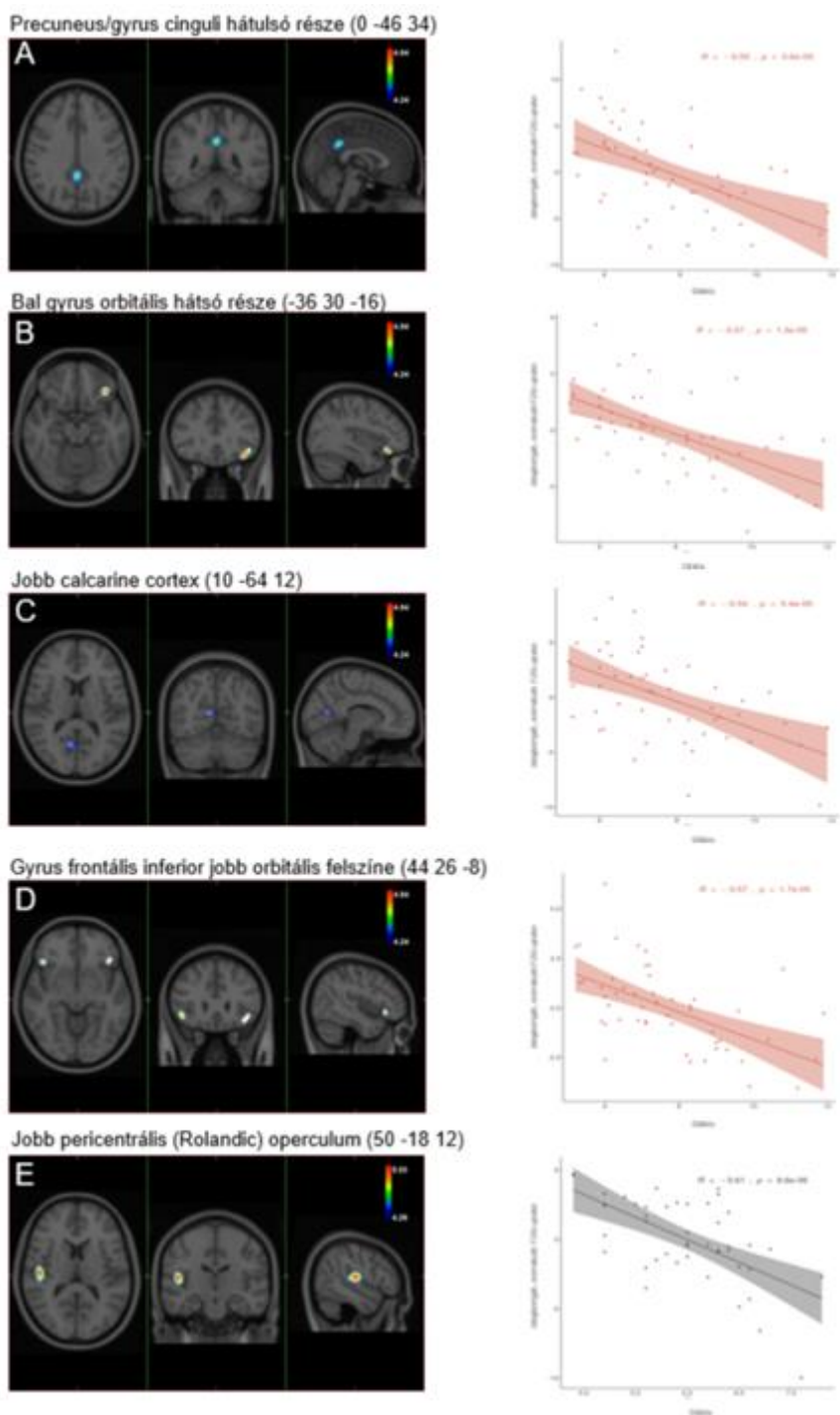


3. ábra A bal oldalon a populáció átlagolt T1 súlyozott voxelenkénti $\text{SPM}\{t\}$ térképeit mutatjuk be, melyek a diabetesben talált, obez csoporthoz képest alacsonyabb $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felvételi régiókat reprezentálják. A színskálák az alkalmazott $p_{\text{FWE}} < 0.05$ statisztikai küszöb fölött mutatják a t értékeket. Ebben az analízisben nem alkalmaztunk pre-PET glükózkorrekción. A jobb oldalon található dobozdiagramok a globálisan normalizált FDG felvételi csoportkülönbséget demonstrálják a legmagasabb lokális Student-féle t értéken.

Mivel a diabeteses betegek pre-PET glükózértékei statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak, az obesez betegek értékeihez képest ($p < 0.05$), az SPM analízis során a vizsgálat előtti glükózértékek regressziójával korrigáltuk a csoportszintű eredményeket. A glükózkorrektíót követően azonban csak a rSFG régiójában detektáltunk hypometabolizmust a T2DM betegcsoportban az obesezokhoz képest. A precuneus területén korábban tapasztalt metabolizmuscsökkenés glükózkorrektíót követően már nem mutatkozott. Továbbá, a precuneus hypometabolizmusa fordított irányú kapcsolatot mutatott a pre-PET glükózértékekkel, azaz minél magasabbak a pre-PET glükózértékek, annál nagyobb a metabolizmus csökkenése a precuneusban.

Vizsgálatunk további részében glükózszenzitív regionális metabolikus eltéréseket kerestünk a két csoportban külön-külön. A T2DM betegcsoportban a következő agyi régiók mutattak glükózfüggő hypometabolizmust (4. ábra):

- precuneus/gyrus cinguli hátulsó része (gyrus cinguli posterior)
- bal gyrus orbitális hátsó része (bal gyrus orbitális posterior)
- jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex)
- gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne



4. ábra Az ábra a korrelációanalízis SPM térképeit mutatja mindkét vizsgált betegcsoportban. A diabeteses csoportban a következő agyi régiók mutattak szignifikáns pre-PET glükózfüggő hypometabolizmust: a) precuneus/gyrus cinguli hátsó része b) bal gyrus orbitális hátsó része c) jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex) d) gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne e) Az obese csoportban a jobb pericentrális operculum Rolandi területén detektáltunk pre-PET glükózszenzitív csökkent metabolizmust. A t-statisztikai képek küszöböléséhez family-wise error (FWE) korrekciós módszert használtunk ($p < 0.05$), és csak a 40 voxel (0.32 cm³) meghaladó klasztereket vettük figyelembe. A színskálák az alkalmazott $p_{FWE} < 0.05$ statisztikai küszöb fölött mutatják a t értékeket.

A diabeteses csoporttal ellentétben az obez betegpopulációban csak egy régióban, a jobb pericentrális operculum Rolandi (jobb oldali operculum) területén találtunk glükózfüggő csökkent metabolizmust ($p_{FWE} < 0.05$; 4.E ábra). Az SPM analízis során kapott eredmények, illetve a fentebb említett agyi régiók paraméterei a 8. Táblázatban láthatók.

8. Táblázat Statistical Parametric Mapping (SPM) analízis eredményei; FWE: Family-Wise Error; SPM: Statistical Parametric Mapping

	Régió	csúcs				klaszter		
		x	y	z	T _{érték}	p _{FWE}	térfogat (cm ³)	p _{FWE}
Csoport- különbség	precuneus	-14	-72	32	5.22	0.001	35.7	<0.001
	jobb gyrus frontális superior	24	42	34	5.2	0.001	4.2	0.008
	bal gyrus orbitális hátsó része	-36	30	-16	4.84	0.010	1.6	0.018
Diabetes korreláció analízis	gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne	44	26	-8	4.75	0.013	0.7	0.028
	precuneus/gyrus cinguli hátsó része (gyrus cinguli posterior)	0	-46	34	4.55	0.022	2.6	0.013
	jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex)	10	-64	12	4.43	0.031	0.7	0.028
Obezitás korreláció analízis	jobb pericentrális operculum Rolandi	50	-18	12	5.03	0.007	3.1	0.009

A mért metabolikus paraméterek (HbA1c, sTSH, Tg, koleszterin, HDL-C, LDL-C, ApoAI, ApoB) és a regionális agyi [¹⁸F]FDG felvétel között a korrelációanalízis során nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést.

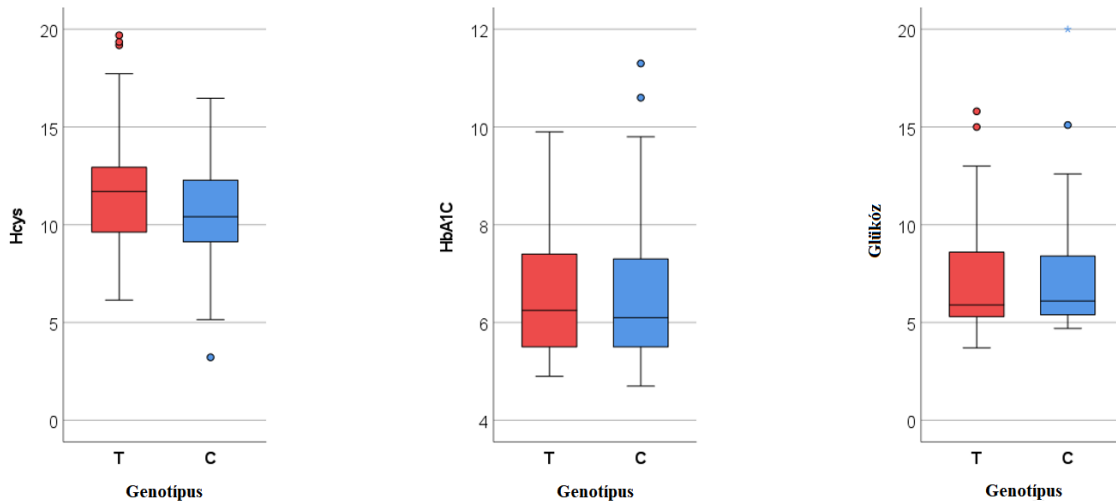
4.1.C T2DM és obez betegek [¹⁸F]FDG agyi metabolizmusának összefüggése a metiléntetrahidrofolát (MTHFR) reduktáz gén C677T genetikai polimorfizmus jelenlétével és a szérum Hcys szintekkel

A tanulmány „C” részében vizsgált betegpopuláció kiegyensúlyozottnak tekinthető mind a betegség (T2DM/obezitás) mind pedig a genetikai variáció tekintetében. Nem tapasztaltunk statisztikailag szignifikáns különbséget a két betegcsoport genotípus disztribúcióját illetően (9. Táblázat, Fisher-féle exact teszt: $p > 0.05$).

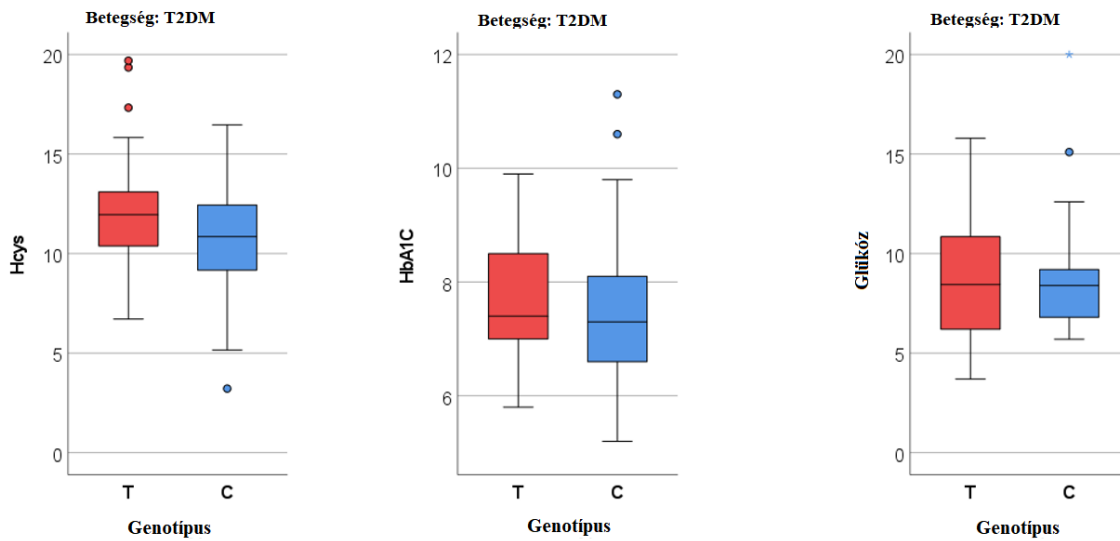
9. Táblázat A metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) gén C677T polimorfizmus genotípus disztribúciója a vizsgált betegek között; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

Genotípus (betegek száma, %)	T2DM betegek (51)		Obez betegek (48)	
	TT/CT	CC	TT/CT	CC
	28 (55%)	23 (45%)	26 (54%)	22 (46%)

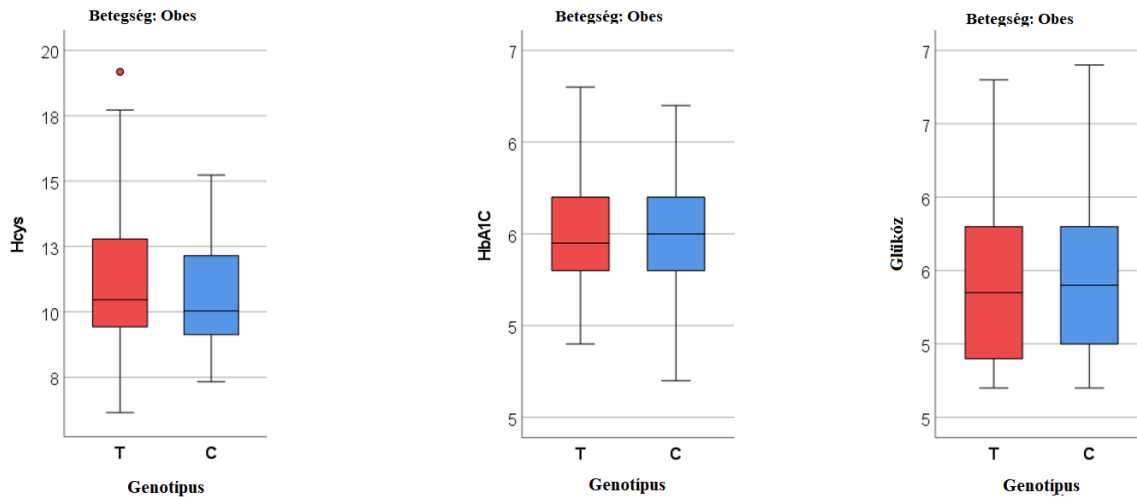
Nem találtunk statisztikailag jelentős különbséget a mért, metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek (szérumglükóz, HbA1c) és a Hcys értékek genotípusok közötti összehasonlítása során sem a teljes populációban, sem pedig a diabeteses és obez betegcsoportokban külön-külön (5-7. ábra, Mann-Whitney teszt/kétmintás t-teszt).



5. ábra A mért, metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek (Hcys, HbA1c, Glükóz) genotípusfüggő összehasonlítása a teljes populációban; Hcys: homocisztein; HbA1c: glikált hemoglobin



6. ábra A mért, metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek (Hcys, HbA1c, Glükóz) genotípusfüggő összehasonlítása a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegcsoportban; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; Hcys: homocisztein; HbA1c: glikált hemoglobin



7. ábra A mért, metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek (Hcys, HbA1c, Glükóz) genotípusfüggő összehasonlítása az obez betegcsoportban; Hcys: homocisztein; HbA1c: glikált hemoglobin

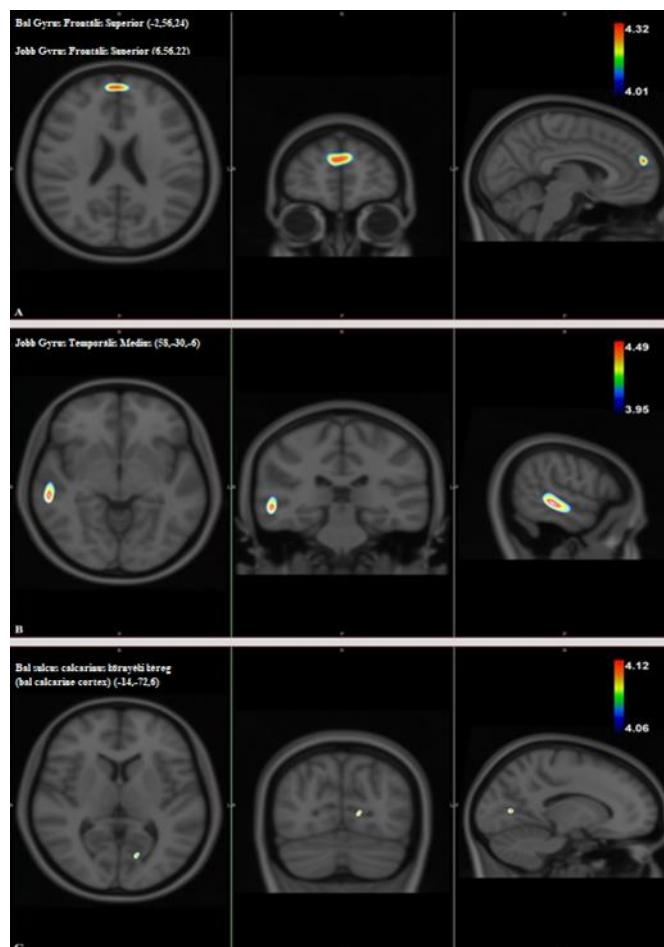
A T2DM és az obez betegcsoportok medián Hcys értékei között szintén nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést (*Mann-Whitney teszt, $p > 0.1$*). Továbbá, a betegcsoportokon belül, a különböző genotípussal rendelkező szubpopulációk Hcys értékei sem mutattak lényeges különbséget sem a diabeteses (*kétmintás t -teszt, $p \geq 0.1$*), sem pedig az obez populációban (*kétmintás t -teszt, $p > 0.1$*). A glükóz és HbA1c értékek a diabeteses betegcsoportban szignifikánsan magasabbak voltak az obez populációban mért értékekhez képest, mely a diabetes következményének tartható. Azonban ezen laborparaméterek tekintetében sem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a különböző genetikai alcsoportokon belül egyik betegpopulációban sem ($p > 0.1$).

Vizsgáltuk az abnormális, referenciaértéket meghaladó ($>12.6 \mu\text{mol/L}$) Hcys értékek előfordulási gyakoriságát is. Ugyan a különböző genotípusok között nem tapasztaltunk statisztikailag jelentős különbséget a referenciaszintet meghaladó Hcys értékek előfordulási gyakoriságát illetően, azonban a *T* allél jelenlétében, mindkét betegcsoportban, a metabolikus betegség típusától függetlenül, mégis többször fordult elő a cut-off értéket meghaladó, emelkedett Hcys szint (10. Táblázat, *Fisher-féle exact teszt, $p > 0.1$*).

10. Táblázat Metiléntetrahydrofolát reduktáz gén *C677T* polimorfizmus disztribúciója a cut-off értéket meghaladó Hcys szintekkel rendelkező betegek esetén (12.6 $\mu\text{mol/L}$); Hcys: homocisztein

referenciaértéket (12.6 $\mu\text{mol/L}$) meghaladó Hcys szintekkel rendelkező betegek száma	2-es típusú diabeteses betegek (51)		obez betegek (48)	
	<i>TT/CT</i>	<i>CC</i>	<i>TT/CT</i>	<i>CC</i>
	12	5	8	4

A „C” vizsgálati részében a továbbiakban az agyi metabolizmus metabolikus betegséggel, illetve *MTHFR* genotípusokkal való összefüggését tanulmányoztuk, valamint a referenciaszintet meghaladó Hcys értékek regionális [^{18}F]FDG agyi metabolizmusra gyakorolt hatását vizsgáltuk. SPM analízis során csökkent metabolizmust találtunk a jobb gyrus temporális medius (rMTG) területén a teljes populációt vizsgálva azon betegek esetében, akiknek a Hcys értéke a 12.6 $\mu\text{mol/L}$ határértéket meghaladta, azokkal a betegekkel összehasonlítva, akiknek a Hcys értéke referenciatartományon belüli volt (8.B ábra). Továbbá, a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine cortex) csökkent metabolizmussal ábrázolódott a 12.6 $\mu\text{mol/L}$ feletti Hcys értékkel bíró T2DM betegekben a normálértéket meghaladó Hcys szintekkel rendelkező obez egyénekhez képest (8.C ábra). Végül, a *T allélt* hordozó diabetesesekben mindkét oldali gyrus frontális superior (SFG) területén hypometabolizmust észleltünk a *T allélt* nem hordozó diabetesesekkel összehasonlítva (8.A ábra).



8. ábra Az SPM térképek csökkent $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felvételt mutatnak az alábbi területeken:

- A) a *T alléllal* rendelkező T2DM betegekben mindkét oldalon a gyrus frontális superior területén
- B) a jobb gyrus temporális medius területén minden egyén esetén, akinek a Hcys szintje a referenciaértéket meghaladta ($12.6 \mu\text{mol/L}$)
- C) a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine cortex) területén a cut-off értéket meghaladó Hcys szintekkel bíró T2DM egyéneknél, a referenciaszintet meghaladó Hcys ($12.6 \mu\text{mol/L}$) értékekkel jellemezhető obese egyénekkkel összehasonlítva.

A t-statisztikai képek küszöböléséhez FWE korrekciós módszert használtunk ($p < 0.05$), és csak a 40 voxel (0.32 cm^3) meghaladó klasztereket vettük figyelembe; SPM: Statistical Parametric Mapping; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; Hcys: homocisztein; FWE: family-wise error

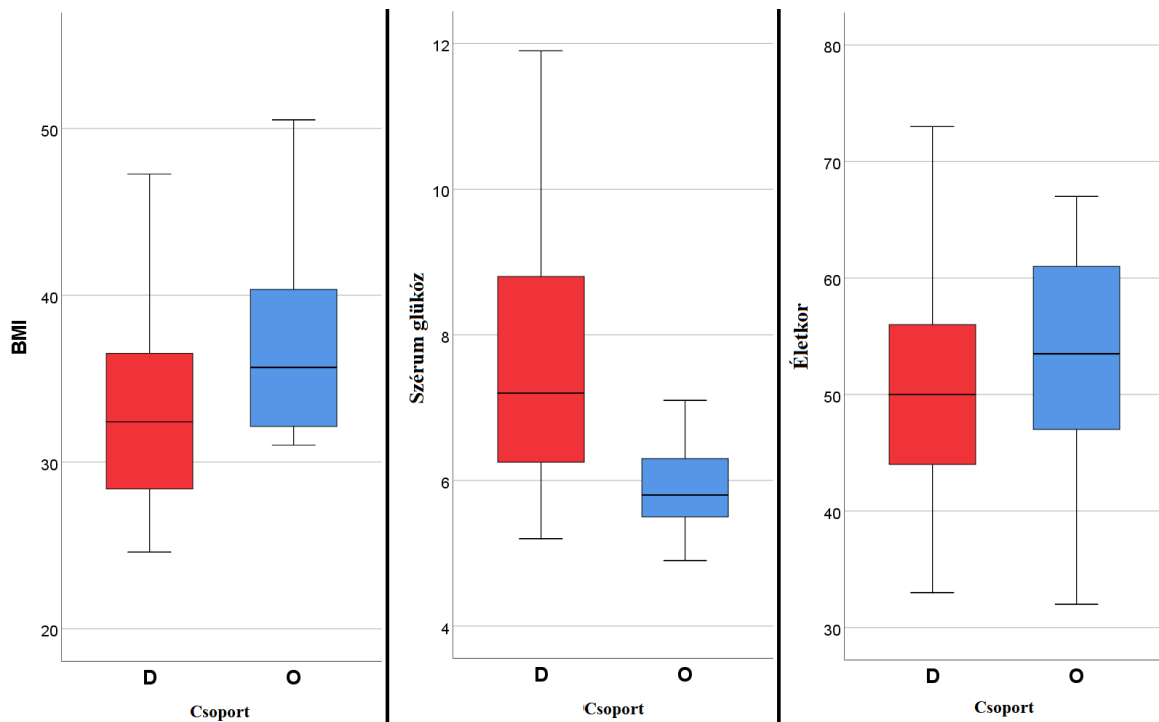
A fentebb említett régiók statisztikai paraméterei a 11. Táblázatban láthatók.

11. Táblázat Az SPM analízis eredménye és a jobb gyrus temporális medius, a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine kortex) és a gyrus frontális superior statisztikai paraméterei; SPM: Statistical Parametric Mapping; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

Regió	Szubpopuláció	Csoport	pFWE (csúcs)	térfogat (klaszter, cm³)	pFWE (klaszter)
Jobb gyrus temporális medius	Minden résztvevő	12.6 $\mu\text{mol/L}$ alatti és feletti Hcys értékek	0.009	2.58	0.017
Bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine kortex)	T2DM betegek	12.6 $\mu\text{mol/L}$ alatti és feletti Hcys értékek	0.042	0.14	0.041
Jobb gyrus frontális superior	T2DM betegek	T allél jelenléte (TT/CT genotípus)	0.02	2.04	0.02
Bal gyrus frontális superior	T2DM betegek	T allél jelenléte (TT/CT genotípus)	0.021	2.04	0.02

4.2 Agyi perfúzió vizsgálata T2DM-ban és obezításban

Általános lineáris modell alkalmazásával az (occipitális lebenyre normalizált) agyi perfúziót befolyásoló független tényezőket kerestünk a betegség (T2DM, obezitás) és a nem, mint faktorok, valamint az életkor, a vércukorszint és a BMI, mint kovariánsok között.



9. ábra A perfúziós vizsgálati részbe bevont T2DM és az obez betegcsoportot jellemző BMI, szérumglükóz és életkor értékek; BMI: body mass index/testtömegindex, D: diabeteses csoport, O: obez csoport, T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

A BMI és a kor mutatott szignifikáns ($p < 0.0001$) összefüggést az agyi perfúzióval, míg a betegség jelenlétével való összefüggés jelzetten haladta meg a statisztikai küszöböt ($p = 0.0524$, 9. ábra).

A többszöri összehasonlításra végzett Hochberg-féle korrekciót követően megfigyeltük, hogy a DM jelenléte független, és szignifikáns (normalizált) perfúziót befolyásoló tényező az inzula régiójában ($p < 0.001$).

Egyéb, (normalizált) perfúziót befolyásoló független faktorok:

- az életkor az inzulában ($p < 0.001$) és a limbikus régióban ($p < 0.01$)
- a BMI az agytörzsben ($p < 0.01$)

4.3. Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata T2DM és obese betegekben

A harmadik vizsgálati részbe bevont betegek életkorát (*t*-teszt, $p > 0.1$) és nemét (*chi-squared test*, $p > 0.1$) illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A glükózhomeosztázis megítélésére HbA1c és éhomi szérumglükózszinteket határoztunk meg, melyek eredményei a 12. és 13. Táblázatokban láthatók. A betegek BMI értékei a 14. Táblázatban találhatóak.

12. Táblázat Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata: HbA1c értékek

Paraméter	2-es típusú diabeteses	obez betegek	referenciaérték
	betegek (57)	(46)	
	átlag (SD)	átlag (SD)	
HbA1c (%)	7.43 (1.34)	5.53 (0.34)	4.2-6.1%

HbA1c: glikált hemoglobin; SD: szórás

13. Táblázat Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata: CPT és szérumglükóz értékek

Paraméterek	2-es típusú diabeteses betegek (57)			obez betegek (46)			referenciaérték
	medián	quartilis	quartilis	medián	quartilis	quartilis	
CPT értékek							
(Nagylábujj; 2000 Hz)	443	353	498	436	355	494	200-526
CPT értékek							
(Nagylábujj; 250 Hz)	237	194	259	214	196	257	62-211
CPT értékek							
(Nagylábujj; 5 Hz)	165	117	210	164	134	190	30-173
Szérumglükóz							
(mmol/L)	8.1	6.1	10.4	5.4	5.0	5.8	3.6-6.0

CPT: current perception threshold/aktuális érzékelési küszöb; Hz: Herz

Mind a glükóz (*Mann-Whitney teszt: $p < 0.001$*), mind pedig a HbA1c (*Mann-Whitney teszt: $p < 0.001$*) értékek magasabbak voltak a diabeteses betegcsoportban az obez csoporthoz képest. Ámbár jól kezelt, szigorú endokrinológiai kontroll alatt álló diabeteses betegeket vontunk be a vizsgálatba, a betegek compliance csökkenése talán magyarázhatja a referenciaértékekhez képest kissé emelkedettebb HbA1c értékeket. A BMI (*Mann-Whitney teszt: $p = 0.0013$*), és a testsúly jelentősen magasabb volt az obez betegcsoportban. A betegek mindkét lábára átlagolt CPT és SUV_{peak} értékei a 13. és 14. Táblázatokban láthatók.

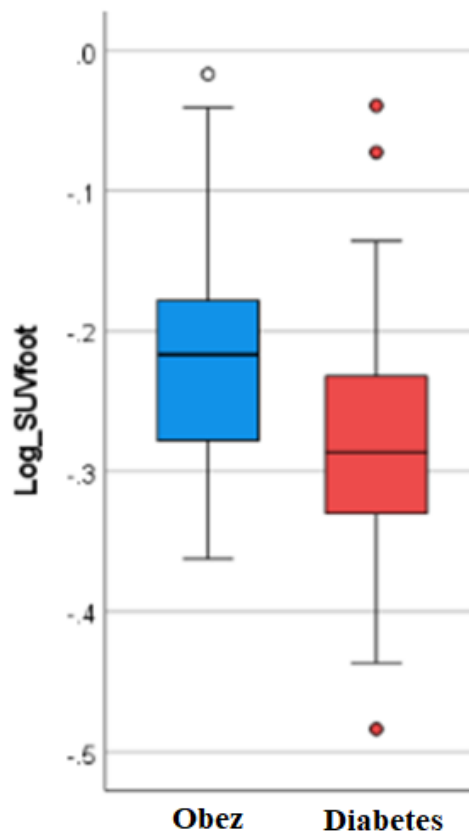
14. Táblázat Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata: BMI és SUV értékek

Paraméterek	2-es típusú diabeteses betegek (57)			obez betegek (46)		
	medián	quartilesek		medián	quartilesek	
BMI (kg/m ²)	32.8	29.4	37.5	36.4	33.5	41.5
átlag SUV	0.517	0.467	0.593	0.607	0.525	0.666

BMI: body mass index/testtömegindex; SUV: standardised uptake value/standard felvételi érték

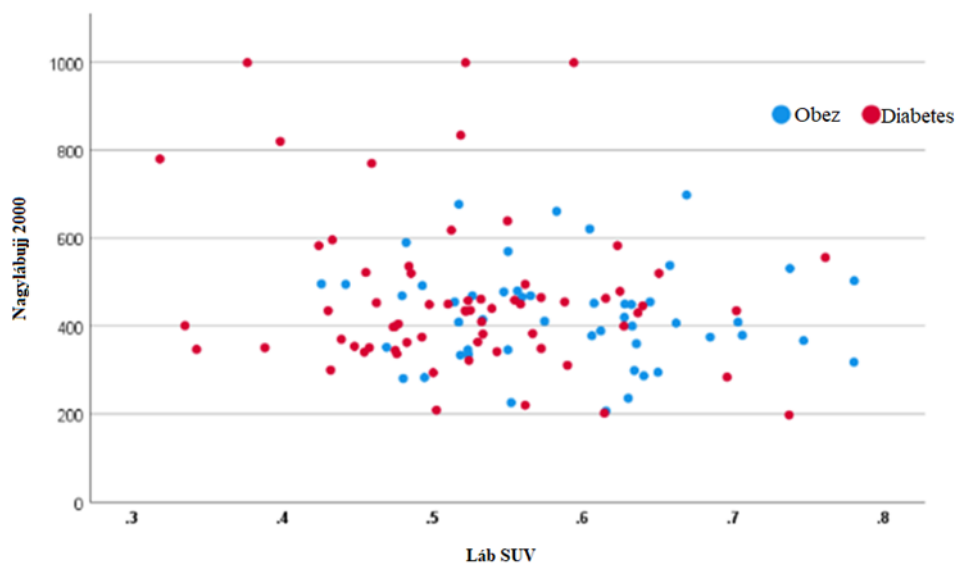
4.3.1. Az alsó végtagok [^{99m}Tc]HMPAO felvétele

A diabeteses betegcsoportban nem találtunk szignifikáns különbséget a jobb és a bal láb SUV_{peak} értékei között (*Wilcoxon signed rank teszt: p=0.092*), ugyanakkor az obez betegcsoportban a jobb láb [^{99m}Tc]HMPAO felvétele jelentősen alacsonyabb volt a bal láb radiofarmakon akkumulációjához képest (medián különbség: 0.033; *Wilcoxon próba: p=0.0015*). Szignifikáns különbséget detektáltunk a két betegcsoport SUV értékeinek összehasonlítása során (112 vs. 88 láb, medián SUV_{peak}: 0.523 vs. 0.598 a diabeteses és az obez csoportokban, *Mann-Whitney teszt: p<0.0001*). A diabeteses csoportban alacsonyabb átlag SUV értékeket mértünk az obez csoporthoz képest (56 vs. 44 beteg, mediánok: 0.517 vs. 0.607; *a két láb átlagos SUV-értékének logaritmusának kétmintás t-próbája: p<0.001*, 10. ábra).



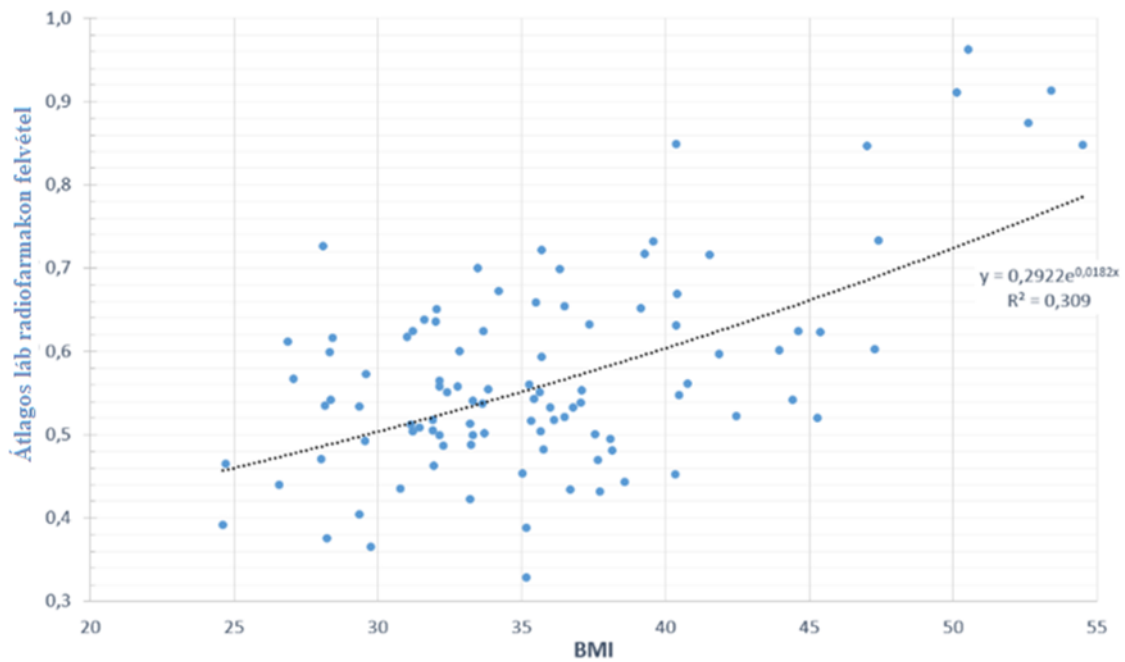
10. ábra

A [^{99m}Tc]HMPAO felvétel és az idegvezetési vizsgálatok eredményei közötti összefüggés tanulmányozására korrelációanalízist végeztünk. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns korrelációt az adott végtagon mért SUV_{peak} értékek és ugyanazon a végtagon regisztrált CPT értékek között a három frekvencia egyikén sem, sem a teljes populációban ($p > 0.1$), sem pedig a T2DM és obez csoportokban külön-külön (*Spearman korreláció: $p > 0.1$*). Ezt a 11. ábra szemlélteti.



11. ábra

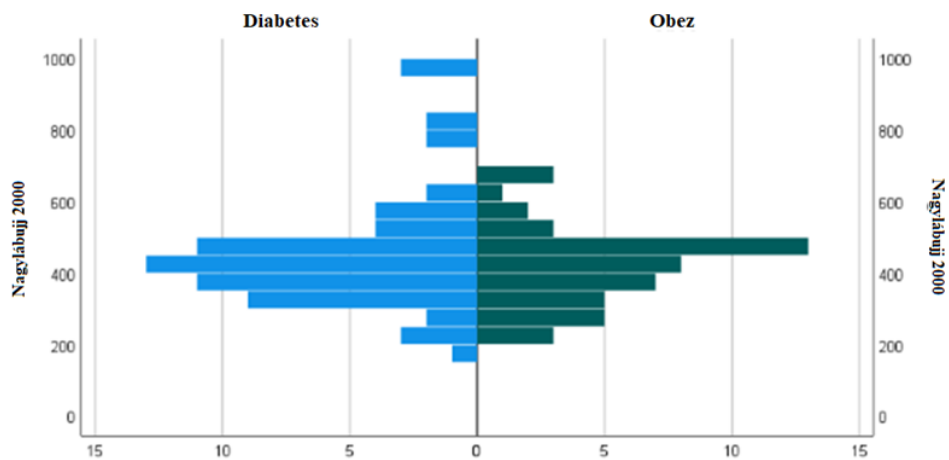
Általános lineáris modell alkalmazásával vizsgáltuk az összefüggést az alsó végtagi izmok [^{99m}Tc]HMPAO felvétele és a laboratóriumi értékek, valamint a klinikai paraméterek között. Az izom radiofarmakon felvételének befolyásolását illetően a következő négy faktor bizonyult szignifikánsnak: BMI ($p < 0.0001$), életkor ($p = 0.0283$), HbA1c ($p = 0.0068$) és a szérumglükóz ($p = 0.0044$). Mivel a SUV_{peak} log-normálisnak bizonyult, az általános lineáris modellben a SUV_{peak} logaritmusát használtuk, mint függő változót. A [^{99m}Tc]HMPAO felvétele és a BMI közötti összefüggést a 12. ábra demonstrálja.



12. ábra

4.3.2. Neurométer vizsgálatok eredményei

A neurométer vizsgálatok során nem tapasztaltunk statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgált betegcsoportok között (*Mann-Whitney teszt: $p > 0.1$* ; 13. ábra). Az abnormalis CPT értékek előfordulási gyakorisága sem különbözött a T2DM és az obez betegcsoportokban (*Fisher-féle exact teszt: $p > 0.1$*). A diabeteses csoportban azonban pozitív korrelációt találtunk a HbA1c értékek és CPT értékek között (*Spearman korreláció: $p = 0.0002$*), míg az obezek esetében ezt a korrelációt nem tapasztaltuk.



13. ábra

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Általános megbeszélés

A világszerte növekvő előfordulási gyakoriságú metabolikus betegségek központi idegrendszerre, illetve a muszkuloszkeletális rendszerre gyakorolt hatásainak vizsgálatát fontosnak tartottuk, mivel a köztük lévő összefüggés mélyebb megértése lehetőséget teremthet innovatív terápiás intervenciók, valamint gyógyszerek fejlesztésére, melyekkel egyrészt a cerebrovaszkuláris és perifériás mikrokeringési eltérések kialakulásának megfékezése, másrészt azok progressziójának lassítása válna lehetővé. Ez képezte tanulmányuk alapját, mely során a metabolikus betegségek agyi metabolizmusra, illetve perfúzióra gyakorolt hatását vizsgáltuk három részben, valamint tanulmányoztuk a metabolikus betegségek alsó végtagi mikrokeringésre kifejtett hatását is. Vizsgálatsorozatunk első részében T2DM és obez betegcsoportokban vizsgáltuk a regionális agyi [¹⁸F]FDG mintázatot. Elsőként a két vizsgált betegpopuláció regionális cerebrális metabolizmusát hasonlítottuk össze egymással, illetve normál adatbázissal (NeuroQ szoftver). Ezt követően korrelációanalízist végeztünk az agyi metabolizmus és különböző metabolikus státuszt jellemző laboratóriumi paraméterek (pre-PET glükóz, HbA1c, sTSH, Tg, koleszterin, HDL-C, LDL-C, ApoAI, ApoB) között a két vizsgált betegcsoportban külön-külön. A metabolikus betegségekkel összefüggésbe hozható Hcys és a MTHFR C677T polimorfizmus regionális agyi metabolizmusra gyakorolt hatását is tanulmányoztuk. Vizsgálatsorozatunk további részében agyi perfúziót befolyásoló tényezőket kerestünk MetS-ban. Végül, az agyi perfúziós vizsgálatsorozat részeként az alsó végtagok keringését is tanulmányoztuk mindkét metabolikus betegcsoportban.

5.2 Regionális [¹⁸F]FDG agyi metabolizmus vizsgálata metabolikus betegségekben

5.2.1 Voxelalapú csoportösszehasonlítás

5.2.1.1 Eredmények értelmezése

Mivel egyre több tanulmány számol be a MetS, illetve komponenseinek, valamint különböző agyi eltérések közötti összefüggésről, egyre nagyobb az igény olyan szenzitív képalkotó modalitások napi klinikai rutinba történő bevezetésére, melyek a MetS talaján létrejött cerebrális eltérések pontos diagnosztikáját lehetővé teszik (33). Számos korábbi tanulmány foglalkozott az agyi metabolizmus és a MetS, illetve a MetS alkotóelemei közötti kapcsolat vizsgálatával (33, 167). Egy [¹⁸F]FDG PET tanulmányban *Willette és munkatársai* 150 késő-középkorú, normál kognitív funkcióval jellemezhető felnőtt agyi metabolizmusát

vizsgálta. A ventrális prefrontális, cinguláris, temporális, inzuláris, illetve a posteromediális kortexekben és a cerebellumban alacsonyabb regionális agyi glükózfelvételről számoltak be, mely a metabolikus státuszt jellemző magasabb HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) értékekkel összefüggést mutatott (168). A kapcsolat a következő agyi régiókban mutatkozott a legerősebbnek: hippocampus, bal temporális lebeny mediális része, a gyrus cinguli rostrális és hátsó része, illetve a precuneus és a cuneus régiója (168). Egy másik PET tanulmány eredményei alapján a T2DM betegek agyi glükózmétabolizmusa a nem diabeteses egyénekkel összehasonlítva alacsonyabbnak bizonyult (167). Továbbá, T2DM-ban csökkent frontális métabolizmusról is beszámoltak (11). Szintén T2DM egyénekben a frontotemporális régiók métabolizmusa is alacsonyabbnak mutatkozott a különböző kardiovaszkuláris kockázati tényezők kontrollálása után is (169). Az obezitás és cerebrális funkció kapcsolatát vizsgáló tanulmányok is rendelkezésre állnak. Még egyes közlemények magasabb éhomi cerebrális métabolizmusról számoltak be az obezekben a normál testalkatúakhoz képest, addig más kutatások nem mutattak összefüggést az elhízás és az agyi glükózfelvétel között (135, 170).

A metabolikus betegségek talaján kialakuló agyi funkcionális eltérések létrejöttének pontos háttere nem ismert. A korábbiakban ismertetteken túl, a mitokondriális károsodás és fokozott oxidatív stressz indukálta neuronális funkciócsökkenés, lipidmétabolizmusban kialakuló zavarok, illetve a központi idegrendszerben jelen lévő gyulladásoos állapot magyarázhatja leginkább a köztük lévő kapcsolat létrejöttét (168, 171).

Láthatjuk, hogy számos tanulmány megerősítette a T2DM/obezitás és az agyi metabolikus eltérések kialakulása közötti kapcsolatot. Valamennyi tanulmányban azonban egészséges kontrollcsoportot is vizsgáltak, és az agyi metabolikus eltérések összehasonlítása a normál, illetve a T2DM/obez csoportok között történt. Mivel jelen tanulmányunkban kontrollcsoport bevonására nem került sor, ezért a normál adatbázist használó NeuroQ szoftver képezte a kontrollpopulációt. NeuroQ szoftver alapú regionális agyi métabolizmus analízise során nem találtunk az egészségestől szignifikánsan eltérő métabolizmust mutató agyterületet egyik betegcsoportban sem. Véleményünk szerint ez az eredmény azzal magyarázható, hogy a vizsgálatba kezelt, endokrinológiai, illetve anyagcsere kontroll alatt álló betegek kerültek bevonásra. Említésre méltó azonban, hogy mindkét csoportban ugyanolyan irányú elmozdulási tendenciát észleltünk a normál agyi métabolizmustól. Ez alapján feltételezzük, hogy a metabolikus betegségek indukálta agyi metabolikus eltérések hátterében hasonló patofiziológiai folyamatok állhatnak. A statisztikailag ugyan nem szignifikáns, de normálhoz

képeket alacsonyabb glükózfelvétellel ábrázolódó agyterületek (V, lAVC, lPVC, rPVC, rCbm) metabolizmusának vizsgálata további kutatások tárgyát képezi.

Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján nem találtunk olyan kutatást, melyben a T2DM és az obez metabolikus betegcsoport agyi metabolizmusát egymáshoz hasonlították. Mivel a T2DM/obezitás kialakulása számos közös mechanizmussal bír, illetve az obezitást, mint diabetest megelőző prediabetes rizikófaktoraként tartják számon, fontosnak tartottuk a két különböző betegcsoport cerebrális funkciójának összevetését. Voxelalapú csoportösszehasonlítás során diabetesben, a precuneus régiójában észlelt hypometabolizmus összhangban lehet *Apostolova és társszerzőinek* eredményével, akik kimutatták, hogy az ADNI NC (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Normal Control/Alzheimer kór neuroimaging kezdeményezés, egészséges kontrollcsoport*) csoportban a még normál tartományban lévő (98.4 ± 15.8 mg/dL, azaz $5,5 \pm 0,88$ mmol/L; referencia: 59–149 mg/dL, azaz 3,3–8,34 mmol/L), de magasabb vércukorértékek negatív korrelációt mutattak az [^{18}F]FDG felvétellel a posterior kortex területén (172). Az emelkedő vércukorszintek okozta, csökkenő glükózfelvétel a precuneus és a gyrus cinguli hátulsó részén (gyrus cinguli posterior), melyet *Ishibashi és munkacsoportja* írt le, szintén egyetértésben van az eredményünkkel (173). Egy másik PET tanulmány is megerősítette, hogy a PET vizsgálat előtti glükóz-loading csökkent FDG felvételt eredményez a precuneusban (174). Ebben a tanulmányban 9 egészséges (112 ± 22 mg/dL; $6,27 \pm 1,23$ mmol/L), inzulinszenzitív fiatal önkéntes [^{18}F]FDG és O15- H_2O PET/CT vizsgálatát végezték el. Glükóz-loadingot követően a precuneus és a gyrus cinguli hátsó részének régióján kívül a laterális parietális és a frontális kortex is csökkent metabolizmussal ábrázolódott. A mi vizsgálatunkban azonban a precuneus mellett kizárólag a jobb gyrus frontális superior mutatott csökkent glükózfelvételt a diabeteses betegpopulációban. Úgy gondoljuk, hogy az eredmények közötti eltérést a glükóz-loading technika alkalmazása, illetve a vizsgált populációk közötti különbségek magyarázhatják. Továbbá érdemes említést tenni arról is, hogy az általunk vizsgált diabetesesek medián szérumglükóz értékei csak jelzetten voltak emelkedettebbek. Végül, *Baker és társszerzőinek* eredménye, miszerint mind prediabetesben és definitív T2DM-ban is csökkent metabolizmus jellemző a gyrus cinguli hátsó részének régiójában, szintén összhangban áll a mi eredményeinkkel (11).

A diabeteses csoportban hypometabolizmust találtunk a precuneus régiójában az obez betegcsoportéhoz képest, de a pre-PET glükózszintre történő korrekciót követően ez a különbség eltűnt. Továbbá, azt is észleltük, hogy a pre-PET glükózszintek fordítottan arányosak a precuneus metabolizmusával. Következésképp úgy véljük, hogy a precuneus régiójában

tapasztalt hypometabolizmus egyfajta glükózfüggő regionális agyi metabolikus eltérés, ami azt jelzi, hogy a tényleges vércukorértékek befolyásolják az adott régió [¹⁸F]FDG felvételét. További feltételezésünk, hogy a precuneus területén a glükóz hypometabolizmus mértékét inkább a betegek aktuális metabolikus státusza, mintsem magának a metabolikus betegségnek a jelenléte határozza meg. Hipotézisünk klinikai relevanciáját adhatja, hogy definitív metabolikus betegség jelenléte nélkül is, a referenciaértéket meghaladó vércukorértékekkel rendelkező egészséges emberek esetében is nagyobb lehet a cerebrális glükózmetabolizmus csökkenés kialakulásának a kockázata. Ez, a glükózháztartás karbantartásának fontosságát hangsúlyozza egészséges egyéneknél is diagnosztizált T2DM vagy elhízás jelenléte nélkül is.

A precuneuson kívül a jobb gyrus frontális superior is hypometabolikus agyterületként ábrázolódott T2DM-ban az obez csoporthoz képest. Ugyan ennek hátterében álló pontos mechanizmus nem ismert, illetve a rendelkezésre álló irodalmi adatok eddig nem számoltak be hasonló eredményről, úgy véljük, hogy leginkább a glükotoxicitásnak lehet szerepe az agyi metabolikus eltérés megjelenésében. A nagy mennyiségű cukor egyrészt kompetícióba lép az [¹⁸F]FDG-vel, csökkentve ezzel a radiofarmakon felvételét, másrészt pedig neuronális apoptózist, illetve idegsejtsérülést okozhat. Ezek következtében csökken a funkcióképes idegsejtek száma, és ezzel párhuzamosan a sejtek metabolizmusa is. Az excesszív mennyiségű glükóz ezen mechanizmusokon keresztül járulhat hozzá a csökkenő agyi metabolizmus kialakulásához. Továbbá, megemlíthetjük, hogy a gyrus frontális superior a többi agyterülettel összehasonlítva talán érzékenyebben reagál a cukorbetegséggel összefüggő agyi változások kialakulására, ami szintén magyarázhatja a régió hypometabolikus megjelenését diabetesben. A glükózmetabolizmus csökkenés létrejöttében természetesen az érintett metabolikus betegségek mögött lévő kórélettani folyamatok sem hagyhatók teljesen figyelmen kívül.

5.2.1.2 Eredmények klinikai jelentősége

Kerestük a precuneusban talált glükóz-asszociált hypometabolizmus mindennapi betegellátási gyakorlatban fontos, hosszútávú klinikai jelentőségét is. Eddigi közleményekből kiderült, hogy a precuneus a legérzékenyebb AD-ban érintett agyi régió. Korábbi irodalmi adatok alapján jól ismert az obezitás/diabetes-precuneus hypometabolizmus-demencia/neurodegeneráció háromszög, és a közöttük lévő összefüggés. Számos kutatás beszámolt a precuneusban megjelenő hypometabolizmusról neurodegeneratív betegségekben és normál kognitív funkciókkal rendelkező MetS-ban szenvedő egyének esetén is. Ezért feltételezzük, hogy a metabolikus betegségekben detektált csökkent [¹⁸F]FDG-felvétel a

precuneusban összefügghet jövőbeli kognitív diszfunkció, illetve demencia kialakulásával. Ezt a hipotézist több, rendelkezésre álló irodalomból ismert tanulmány támaszthatja alá. *Baker és munkatársai* IR-asszociált, AD-hoz hasonló hypometabolikus mintázatot találtak különböző agyi régiókban, beleértve a hátsó cinguláris régiót is prediabetese és diagnosztizált T2DM betegekben (11). Továbbá, *Roberts és társszerzői* csökkent agyi glükómetabolizmusról számoltak be az AD-ban érintett anguláris régióban és a gyrus cinguli hátsó részében. A tanulmányba normál kognitív funkcióval jellemezhető diabeteses, valamint normál metabolikus státuszú egyének kerültek bevonásra (175). *Minoshima és munkatársai* szintén jelentős glükóz hypometabolizmust észleltek a PCC régiójában AD korai fázisában (128, 176). *Brun és Gustafson* szintén megerősítette a PCC AD patológiában betöltött szerepét (177). Irodalmi adatok alapján a cuneus és a precuneus bizonyult a két legfontosabb Alzheimer-patognomikus tau-retenciós területnek, mely szintén a régió neurodegenerációhoz való kapcsoltságát erősíti (130). Továbbá, *Postiglione és munkatársai* által végzett PET tanulmány AD-ban globális agyi metabolizmuscsökkenést igazolt (178). A részletezett tanulmányok ugyan neurodegeneráció és metabolikus betegségek szempontjából is heterogén betegállományt vizsgáltak, mégis indirekt módon megerősíthetik a feltételezésünket.

Összegezve a fentebb részletezett korábbi tanulmányok eredményeit, a precuneusban talált hypometabolizmus hasonlóságot mutat a kognitív diszfunkcióban/neurodegenerációban talált agyi metabolizmussal kapcsolatos ismert adatokkal. Ezért úgy gondoljuk, hogy kutatási eredményünk erősítheti a metabolikus betegségek és a kognitív funkciócsökkenés közötti összefüggést. Azonban kiemelném, hogy az általunk kimutatott glükóz hypometabolizmus, az aktuális (pre-PET) glükózsztinktől függ, tehát nem egy egyszerű agyi metabolizmus csökkenésről, hanem egyfajta glükózfüggő hypometabolizmusról van szó.

A PCC területén tapasztalt glükóz hypometabolizmus mélyebb megértésének érdekében, a metabolikus eltérés mögött húzódo molekuláris mechanizmusokat is vizsgáltuk. *Yoshida és Matsuda* tanulmánya alapján az úgynevezett funkcionális deafferentáció tehető felelőssé a régióban megjelenő korai metabolikus változások kialakulásáért (179, 180). Ez azt jelenti, hogy az agy egy bizonyos pontján bekövetkező károsodás egy másik, tőle távoli, azonban vele szoros kapcsolatban lévő agyterületen funkcionális deaktivációt okoz. Irodalmi adatok alapján az általunk detektált régióban bekövetkező metabolikus változások az entorhinális kortexben létrejött károsodás következményei (128). Ámbár a fentebb említett vizsgálatba vagy normál kognitív funkcióval rendelkező egyének, vagy egészséges metabolikus státuszú, de neurodegenerációban szenvedők kerültek bevonásra, mégis a diabetes/obezitás és

a kognitív diszfunkció közötti ismert szoros kapcsolat miatt munkáik keretén belül saját eredményeink interpretálása is lehetséges. A releváns irodalmat áttekintve azonban a funkcionális deafferentáción túl egyéb más tényezőknek is szerepet tulajdonítanak a PCC csökkent glükózmétabolizmusának létrejöttében. Mivel a PET vizsgálattal mért glükózfelvétel legnagyobb részét a glutamát-vezérelte astrocita glükózfelvételhez kapcsolják, ezért a glükóz métabolizmusban bekövetkezett változásokat összefüggésbe hozhatjuk a serkentő hatású glutamát neurotranszmitter felszabadulásával és így a neuronális aktivitással (181, 182). Továbbá, az agyi atrófia, a strukturális változások, a glükóztranszporterek downregulációja, és csökkent működése, valamint a neuronális glutamát útvonalakban bekövetkezett változások szintén hozzájárulhatnak a régió hypometabolizmusához.

Voxelalapú csoportösszehasonlítás során, a jobb gyrus frontális superior területén diabetesben tapasztalt csökkent métabolizmus szintén összefüggésben állhat neurodegeneratív kórképek megjelenésével, ugyanis a prefrontális kortikális terület részét képező jobb gyrus frontális superior az AD patológiájában érintett régiók közé tartozik. Ennek alapján úgy véljük, hogy ebben a régióban kialakuló agyi métabolikus eltérések is megjósolhatják egy esetleges kognitív funkciócsökkenés létrejöttét.

Összegzésképp elmondhatjuk, hogy métabolikus betegségekkel összefüggő agyi métabolikus eltérések [¹⁸F]FDG PET/CT-vel történő feltérképezése lehetőséget nyújthat a későbbiekben kialakuló neurológiai elváltozások, nevezetesen neurodegeneratív kórképek, még klinikai tünetek megjelenése előtti, igen korai diagnosztizálására. Pre-PET glükózkorrekción során kapott eredményeink értelmezése során arra is rávilágítottunk, hogy nem minden agyi régió egyformán glükózszenzitív. Ezzel az eredménnyel a glükózháztartás egyensúlyban tartásának jelentőségét és klinikai fontosságát is hangsúlyoznám.

5.2.2 Korrelációanalízis; eredmények értelmezése, klinikai relevancia

A voxelalapú csoportösszehasonlítást követően korrelációanalízist végeztünk a métabolikus státuszt jellemző laborparaméterek és a regionális [¹⁸F]FDG métabolizmus között a két betegcsoportban külön-külön.

A diabeteses betegcsoportban a következő négy agyi régió glükózmétabolizmusa inverz asszociációt mutatott a pre-PET glükózsintekkel: precuneus/PCC, jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex), a gyrus frontális inferior jobb orbitális része, és a bal gyrus orbitális posterior. Az obez csoportban a jobb pericentrális operculum Rolandi területén detektáltunk pre-PET glükózfüggő csökkent métabolikus aktivitást.

Úgy gondoljuk, hogy elsősorban a fentebb felsorolt régiók mutathatnak korai érzékenységet a metabolikus betegségekhez társuló agyi változások kialakulására, ezért ezeken a területeken észlelhetünk először detektálható mértékű funkcionális eltéréseket. Feltételezzük azonban, hogy a betegségek előrehaladtával párhuzamosan egyre több agyterület hypometabolizmusa válik majd megfigyelhetővé. A két betegcsoportban különböző régiók hypometabolikus érintettségét tapasztaltuk. Ez arra enged következtetni, hogy a diabetes és az obezitás eltérő mértékben befolyásolja az egyes agyterületek metabolizmusát. Továbbá, a metabolikus betegségek jelenlétén túl egyéb tényezőknek, mint például az aktuális metabolikus státusznak, illetve individuális jellemzőknek szintén szerepük lehet a régióspecifikus metabolikus eltérések kialakulásában.

Végül, a régióspecifikus metabolikus eltérések háttérében álló okokat is tanulmányoztuk az eddig rendelkezésre álló kutatási eredmények alapján.

A jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine kortex) területén diabetesben tapasztalt hypometabolikus eltérés összhangban állhat *Cui és munkacsoportja* által lefektetettekkel (183). Funkcionális MRI tanulmányuk során funkcionális integritás és koherencia abnormalitásokat találtak T2DM betegek sulcus calcarinus környéki agyterületein (calcarine kortexében), melyek összefüggésbe hozhatók a diabetes talaján kialakuló vizuális és szenzoros alterációkkal (183, 184, 185). Feltételezésünk szerint a diabetes szövődményeként hosszútávon kialakuló retinopátiához, valamint neuropátiához vezető mikrovaszkuláris károsodások magyarázhatják a sulcus calcarinus környéki kéreg területén (calcarine kortex) tapasztalt metabolikus változások létrejöttét (183).

A gyrus frontális inferior jobb orbitális részén diabetesben tapasztalt glükóz-dependens hypometabolizmust a T2DM-ban is gyakorta előforduló hiperinzulinémia jelenlétével próbáltuk magyarázni. Korábbi kutatások összefüggést találtak a magasabb éhomi inzulinszintek és az orbitofrontális régiók térfogatcsökkenése között (186). Hypotézisünk szerint a kisebb agytérfogat a régió csökkent [¹⁸F]FDG felvételét és következésképp hypometabolizmusát eredményezheti. Feltételezzük, hogy részben ez a folyamat is magyarázhatja az orbitofrontális régió diabetesben tapasztalt csökkent metabolikus aktivitását. Továbbá, mivel az orbitofrontális régió is kognitív szempontból fontos agyterületek közé tartozik, úgy gondoljuk, hogy az itt megjelenő diabetes-asszociált glükóz-dependens hypometabolizmus is összefügghet a diabetesben kialakuló kognitív funkciócsökkenés megjelenésével. Ez a megállapítás felhívja a figyelmet a régió vizsgálatának klinikai fontosságára a diabeteses betegek követése során.

A bal hátsó orbitális gyrus régiójában diabetesben detektált metabolikus eltérést ugyan pontos molekuláris mechanizmusokkal magyarázni nem tudjuk, azonban ezen eredményünk vonatkozásában az irodalmi adatok a metformin antidiabetikum szerepét emelik ki. *Huang és munkacsoportja* a rendszeresen metformint szedő betegek körében alacsonyabb metabolizmust detektált a gyrus orbitális is magába foglaló ventromediális prefrontális kortexben (187). Következésképp a jelen lévő metforminhatás esetlegesen magyarázhatja a régióban tapasztalt metabolizmuscsökkenést. Mivel nem minden betegünk szedett rendszeresen metformint, illetve nem végeztünk kizárólag metforminhatást vizsgáló analízist, ezért természetesen egyéb folyamatok befolyásoló szerepét sem zárhatjuk ki. Továbbá, a gyrus orbitális memória szempontjából szintén fontos régió, így feltételezzük, hogy a diabetes-asszociált, orbitális gyrusban tapasztalt pre-PET glükózfüggő hypometabolizmus szintén kapcsolatot teremthet a T2DM és egy jövőben potenciálisan megjelenő kognitív funkciózavar között.

Korrelációanalízisünk utolsó eredménye az obez csoportban észlelt glükózfüggő hypometabolizmus a jobb pericentrális operculumban. *Green és munkacsoportja* kimutatta, hogy a metabolikus szindrómával élő egyéneknél az ízéret feldolgozásáért, illetve a jutalmazásért felelős agyi régiókban csökkent aktivitás mutatkozik az ízéretetek kellemességének feldolgozásakor (188). A tanulmányukban vizsgált régiók átfedést mutatnak az általunk hypometabolikus területként detektált centrális operculummal. Mivel az obezitás és a MetS szoros összefüggést mutatnak egymással, úgy gondoljuk, hogy elhízás során is a MetS-hoz hasonló, megváltozott ízéretfeldolgozás alakul ki, mely a jobb pericentrális operculumban a metabolikus aktivitás csökkenését eredményezi. Ez magyarázhatja a régióban detektált pre-PET glükózszint és [¹⁸F]FDG felvétel közötti inverz korrelációt.

Összefoglalva, az agyi metabolizmus vizsgálata során különböző, MetS-ban érintett agyterületek pre-PET glükózfüggő hypometabolizmusát mutattuk ki diabetesben és obezitásban. Ezek a területek átfedést mutatnak a kognitív diszfunkcióban érintett agyi régiókkal.

5.3 Hcys és a MTHFR C677T polimorfizmus összefüggése az agyi regionális [¹⁸F]FDG metabolizmussal

5.3.1 Általános

Mivel az individuális és környezeti tényezőkön túl, különböző genetikai tényezőknek is szerepe van a MetS kialakulásában, számos kutatás foglalkozik a MTHFR C677T polimorfizmus és a MetS közötti kapcsolat vizsgálatával, illetve ennek hosszútávú

következményeivel. Az ezzel kapcsolatos rendelkezésre álló tanulmányok azonban ellentmondóak. Míg egy görög kutatás alapján a *677T* allél jelenléte négyszeres kockázatot jelent MetS kialakulása szempontjából, addig egy koreai kutatás eredményei nem erősítették meg a MetS és a genetikai eltérés közötti kapcsolatot (189, 190). *Yang és munkacsoportja* szintén összefüggést talált a *MTHFR C677T* allél jelenléte és a MetS kialakulásának megnövekedett kockázata, emelkedett éhomi vércukorszintek, magas derékkörfogat értékek, és a MetS komponenseinek növekvő számban történő megjelenése között egy 692 MetS-ban szenvedő egyén és 878 egészséges kontroll bevonásával végzett tanulmány során (149).

Nemcsak maga a MetS és a *MTHFR C677T* alteráció közötti összefüggés, hanem a MetS különböző komponensei és a genetikai polimorfizmus közötti kapcsolat is gyakran vizsgált. Korábbi adatok alapján kijelenthetjük, hogy a *T allélt* hordozó egyéneknél nagyobb valószínűséggel alakul ki a MetS-asszociált metabolikus betegség, mint például T2DM és/vagy obezitás (191, 192). *Zhi és kollégái* a *MTHFR 677TT* genotípust a T2DM kialakulása szempontjából magasabb kockázatúnak tartották, mint a *CC* genotípust (17). A *MTHFR C677T* polimorfizmus talaján kialakuló csökkent MTHFR enzimaktivitás HHcys-t eredményez, ami IR, endotéldiszfunkció, oxigén szabadgyökök, valamint proinflammatorikus citokinek termelését idézi elő, melyek T2DM-hoz és elhízáshoz vezető patofiziológiai folyamatok megjelenéséhez vezethetnek (17, 149, 150, 155).

Kutatásunk során nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két vizsgált betegcsoport genotípus disztribúciója között. Ugyan a cut-off értéket meghaladó Hcys szintek tekintetében sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns genotípusfüggő különbség, a *T alléllal* rendelkező betegek között kissé gyakrabban fordult elő referenciaszintet (12.6 μmol) meghaladó Hcys érték a jelen lévő metabolikus betegség típusától függetlenül (mindkét betegcsoportban, minden beteget figyelembe véve). A T2DM/obezitás és a *MTHFR* polimorfizmus közötti kapcsolatot vizsgáló eddigi eredmények szintén ellentmondásosak. *Al-Rubeaan és munkacsoportja* által közölt, 29 epidemiológiai tanulmányt magába foglaló meta-analízis szoros kapcsolatot erősített meg a polimorfizmus és a T2DM között a kínai han populációban (193). Ugyancsak megerősítették az összefüggést az arab népcsoportban, de a kaukázusiak körében már nem tudták igazolni a polimorfizmus és a T2DM közötti asszociációt (193). Ámbár a rendelkezésre álló korábbi tanulmányok nem képviselnek egységes álláspontot a *MTHFR C677T* polimorfizmus és a T2DM vagy egyéb metabolikus betegség megjelenése, kialakulása, valamint progressziója között, a kutatásunk során tapasztalt metabolikus betegségekhez asszociált HHcys-ban jellemző gyakoribb *T allél* előfordulás feltételez némi

asszociációt. Fontos megemlíteni azonban, hogy a csoporteloszlás korrekt elemzéséhez nagyobb számú beteget magába foglaló jövőbeli kutatások szükségesek.

További fontos szempont, hogy számos kardiovaszkuláris, valamint neurológiai megbetegedésben, többek között AD-ban a Hcys-t lehetséges kockázati tényezőként, illetve biomarkerként tartják számon (194). *Stocco* és munkacsoportja megerősítette a *C677T* (rs1801133) polimorfizmus és a késői típusú (late-onset) AD kialakulása közötti kapcsolatot (195). Ez összhangban van egy másik tanulmány eredményével, melyben megállapították, hogy a MTHFR hiány következtében a knock-out egerek kortexében és hippocampusában emelkedik az amyloid- β -prekursor protein (A β PP) foszforilációja (196). Ez hatással van a neuronális A β PP működésére és kóros amyloidogén folyamatokat eredményezhet, ami kapcsolatot teremt a genetikai variáció és az AD között (196).

5.3.2 Eredmények értelmezése

A metabolikus betegségek és a MTHFR polimorfizmus közötti kapcsolat kialakulásában több patofiziológiai folyamat szerepét is feltételezik. A HHcys és a MTHFR *C677T* genetikai polimorfizmus jelenléte által okozott regionális agyi metabolikus eltérések teljes megértésének érdekében a metabolikus betegségek és a genetikai alteráció közötti kapcsolat háttérben álló lehetséges molekuláris folyamatokat is vizsgáltuk, melyek segítségével a kutatási eredményeink értelmezését kívántuk pontosítani.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a HHcys, valamint a *T* allél függő regionális agyi metabolizmuscsökkenés háttérben három tényező lehetséges szerepét feltételezzük: IR, endotéldiszfunkció és központi idegrendszert is érintő szisztémás metabolikus gyulladás.

A HHcys indukálta emelkedett proinflammatorikus citokintermelés, zsírszöveti rezisztinexpresszió, - és szekréció, illetve fokozott makrofáginfiltráció IR megjelenéséhez vezet (17, 197, 198). A HHcys-asszociált, periférián kialakuló IR-val párhuzamosan a központi idegrendszerben is IR jön létre, ami csökkent mértékű cerebrális inzulinhatást feltételez. Ezáltal az inzulin prokognitív hatásának kifejeződése kevésbé jut érvényre, mely hatással lehet az agy glükózmetabolizmusára (16). Ezen mechanizmuson keresztül, az agyban kialakuló IR csökkent [^{18}F]FDG-felvételhez vezethet. Továbbá, az IR hiperglikémiát is eredményezhet, amely szintén összefügghet az agyi metabolikus változások kialakulásával. A hiperglikémia vaszkuláris endotélre gyakorolt toxikus hatása mikrovaszkuláris károsodás megjelenéséhez vezet, mely a központi idegrendszerben lévő kisereket is érinti. Feltételezzük, hogy a hiperglikémia talaján

létrejövő cerebrális mikrovaszkuláris eltérések hypoperfúzió kialakulásához vezetnek, ami az alulperfundált agyterületek metabolizmusának, így [¹⁸F]FDG felvételének csökkenését okozzák. Továbbá, a nagy mennyiségben jelen lévő glükóz neuronális károsodást és sejtelhalást is okoz, ami a funkcionáló, aktív idegsejtek számának és metabolizmusának csökkenését, és ezzel párhuzamosan az érintett agyi régió hypometabolizmusát idézi elő. Ehhez hozzáadódik az, hogy a HHcys ROS és neurotoxikus savak; neurotoxikus homociszteinsav (HCA) és cisztein szulfinsav termelését is indukálja, melyek idegsejtelhalást és gyulladást előidéző proinflammatorikus citokintermelést generálva hozzájárulnak a patológiás neurológiai változások kialakulásához (17, 199, 200). A HHcys a c-Jun N-terminál kináz (JNK) aktiválásán keresztül a zsírszövetbe történő makrofáginfiltrációt is segíti (17). Így, a szintén az idegsejtgyulladás kialakulásának szolgálatában álló, metabolikusan aktív zsírszövet által termelt bioaktív citokinek tovább potenciózzák az agyi metabolikus változások kialakulását. Mivel a centrálisan megjelenő gyulladással állapot a neurodegeneráció megjelenésében is patognomikus jelentőségű, ezért a HHcys okozta központi idegrendszeri gyulladással állapot előrevetíthet később megjelenő kognitív funkciócsökkenést. Továbbá, az IR hiperinzulinémia formájában is megnyilvánulhat, ami az AD-ra patognomikus tau, valamint amyloid fehérjék képződését fokozza (186). Ez egyrészt mikroszkóposan észlelhető strukturális agyi változások kialakulásához vezet, mely hatással lehet a regionális metabolizmusra, másrészt a fenti fehérjék megjelenése is összefügg egy későbbiekben megjelenő neurodegeneratív betegség kialakulásával. Végül, a HHcys-indukálta endotél-diszfunkció is fontos tényező az agyi metabolikus eltérések létrejöttében (149). Az endotél-diszfunkció cerebrális hypoperfúzió kialakulását idézi elő. Lényeges azonban megemlíteni, hogy ez nemcsak a metabolizmuscsökkenés szempontjából fontos, hanem a létrejövő hypoperfúzió a neurodegeneratív betegségek egyik fontos kórtani jellemzője is. Ezért úgy véljük, hogy a részben HHcys indukálta endotél-diszfunkció talaján létrejött cerebrális hypoperfúzió is hosszútávon kognitív tünetek, illetve neurodegeneráció kialakulásához vezethet MetS-ban.

Konklúzióként elmondhatjuk, hogy a fentebb részletezett HHcys talaján kialakuló molekuláris mechanizmusok együttesen felelhetnek a csökkent [¹⁸F]FDG felvételt mutató agyterületek megjelenéséért. Meg kell említenünk azonban, hogy ámbár a HHcys megjelenése jórészt a *T allél* jelenlétével függ össze, betegpopulációnkban nem csak a *C677T* hordozók mutattak cut-off értéket meghaladó Hcys értékeket. Ebből arra következtetünk, hogy a Hcys szint emelkedését a polimorfizmus jelenlétén túl egyéb tényezők is befolyásolják, mint például a Hcys metabolizmusban részt vevő kofaktorok (B12, folsav), egyéb diétás, illetve individuális

tényezők. Továbbá, a metabolikus betegségek háttérében lévő patofiziológiai folyamatok sem hagyhatók figyelmen kívül. Ezért a Hcys és *T allél* asszociált regionális agyi funkcionális eltérések értékelésekor ezeket a tényezőket együttesen kell figyelembe venni.

Hipotézisünk szerint a vizsgálatunkban a HHcys vagy *T allél* függő hypometabolizmust mutató agyterületek lehetnek talán a legérzékenyebbek a HHcys, illetve a MTHFR *C677T* polimorfizmus okozta változásokra, ezért itt jelenhetnek meg legkorábban agyi funkcionális eltérések.

5.3.3 Eredményeink klinikai szemszögből

A fentebb részletezett metabolikus betegségek és a MTHFR enzim közötti kapcsolatot tanulmányozó kutatási eredmények inspiráltak minket arra, hogy vizsgáljuk a MTHFR *C677T* polimorfizmus, illetve a HHcys agyi metabolizmusra gyakorolt hatását [¹⁸F]FDG PET/CT-vel, ami még klinikai tünetek megjelenése előtt szenzitíven detektálja a finom regionális agyi metabolikus eltéréseket. A *MTHFR C677T* genetikai variáns és az emelkedett Hcys szintekhez társuló agyi metabolikus eltérések detektálásán kívül, vizsgálatunk az agyi metabolikus rendellenességek regionális megjelenésére is összpontosított annak felmérésére, hogy a regionális anyagcsereváltozások összefüggésbe hozhatók e azokkal az agyi régiókkal, amelyek részt vesznek a neurodegeneratív betegségek korai kialakulásában. Az eddig rendelkezésre álló irodalomban nem találtunk olyan tanulmányt, mely a Hcys vagy a MTHFR *C677T* polimorfizmus agyi metabolizmusra gyakorolt hatását vizsgálta volna [¹⁸F]FDG PET/CT-vel.

Összességébe figyelembe véve az eredményeinket elmondhatjuk, hogy úgy tűnik, hogy a Hcys és a *T allél* jelenléte is befolyásolja az agyi [¹⁸F]FDG metabolizmust. Csökkent cerebrális metabolizmust találtunk a rMTG területén a cut-off feletti Hcys értékekkel rendelkező betegekben. Az eredmény klinikai gyakorlati jelentőségét azon korábbi tanulmányok keretein belül adhatjuk meg, melyek összefüggést találtak a HHcys és a neurodegeneráció között. Tekintve, hogy a rMTG demencia-asszociált agyterület, feltételezzük, hogy a régióban talált Hcys-dependens metabolikus változás előrevetítheti kognitív funkciócsökkenés kialakulását metabolikus betegségekben szenvedő egyének esetében (201).

Azok a diabeteses betegek, akiknek a Hcys értéke a referenciaértéket meghaladta alacsonyabb [¹⁸F]FDG felvételt mutattak a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine cortex) területén a cut-off Hcys értéket meghaladó obesez egyénekhez képest. Feltételezésünk

szerint a metabolikus változás megjelenésében leginkább a diabetes talaján létrejövő mikrovaskuláris eltéréseknek lehet szerepe.

A *T* alléllal rendelkező diabeteses betegek körében [¹⁸F]FDG hypometabolizmust detektáltunk mindkét oldali SFG területén azokhoz a diabetesesekhez képest, akik nem rendelkeztek *T* alléllal. Roussotte és kutatócsoportjának hasonló megfigyelése volt: kognitív funkcióhoz kötött mediális orbitofrontális kortexekben, mint például a SFG-ban, agyi atrófiát és alacsonyabb agytérfogatokat találtak a *MTHFR C677T* genetikai variánszal összefüggésben (202). Mivel a SFG a demencia-kapcsolt prefrontális kortex részét képezi, a régióban detektált anyagcsereváltozás is összefügghet a kognitív diszfunkció megjelenésével *TT/CT* genotípusú T2DM betegeknél (203).

A *MTHFR C677T* polimorfizmus kimutatása, illetve a biomarkernek számító Hcys szintek meghatározása a T2DM/obez betegek követésében fontos lehet az esetleges detektálható mértékű, funkcionális neurológiai eltérések mielőbbi felismerése szempontjából.

5.4 Megbeszélés, agyi perfúzió vizsgálata

Vizsgálatsorozatunk következő részében a metabolikus betegségekkel összefüggő, agyi perfúziót befolyásoló független tényezőket vizsgáltuk.

Az életkor cerebrális perfúziót befolyásoló szerepe jól ismert. Számos kutatócsoport foglalkozott az életkor globális agyi keringésre gyakorolt hatásaival. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a kort a cerebrális hypoperfúzió létrejöttében fontos előrejelzőnek tekintik (204). A centrális perfúziócsökkenés kognitív diszfunkció, illetve neurodegeneráció kialakulásához vezethet. *Bonthius és munkatársai* AD-ban szenvedő betegeket vizsgáló tanulmányuk alapján közölték, hogy a limbikus régióban jóval gyakrabban fordulnak elő az AD-ban patognomikus neurofibrilláris szalagok, a többi agyi régióhoz képest (205). Ez alátámasztja a kognitív diszfunkció és a limbikus perfúziózavar közötti kapcsolatot. Továbbá, ez az összefüggés azt is megerősítheti, hogy a limbikus régióban, klinikailag tünetmentes egyéneknél megjelenő hypoperfúzió előrevetítheti jövőbeli kognitív tünetegyüttes megjelenését. Tekintve, hogy kognitív szempontból egészséges egyéneket vizsgáltunk, a fentiek alapján azt feltételezzük, hogy a limbikus rendszer korai hypoperfúziós érintettsége az AD kockázatának kitett egyéneknél már jelen lehet függetlenül a kognitív diszfunkcióra jellemző definitív klinikai tünetek hiányától. Mivel az inzula és a limbikus rendszer is az AD-ban érintett agyterületek közé tartozik, így a régiókban megjelenő, idősődéssel összefüggő

perfúziós abnormalitások szenzitív markerei lehetnek későbbiekben létrejövő neurokognitív betegségeknek.

Az életkorhoz kötött cerebrális perfúziócsökkenés kialakulását a metabolikus betegségek triggerelhetik. Úgy gondoljuk, hogy a T2DM/obezitás fokozza az érrendszer indukálta, életkorral összefüggő kognitív funkciócsökkenés megjelenését és annak súlyosságát. Hipotézisünk összhangban van *Hunt és kollégái* által leírt eredményekkel (206). *Hunt és munkatársai* az inzulában, a mediális temporális lebenyekben és a frontális lebenyek területén alacsonyabb cerebrális perfúziót találtak T2DM+MCI-ben szenvedő egyének esetében összehasonlítva T2DM, normál kognitív funkciókkal jellemezhető T2DM betegekkel, illetve egészséges résztvevőkkel. Továbbá, összefüggést észleltek az inzula, a thalamus és a mediális temporális lebenyek regionális agyi perfúziója és a kognitív hanyatlás mértékének meghatározására használt Addenbrooke's Cognitive Assessment (ACE-R) neuropszichológiai teszt pontértékei között.

Az agytörzsben detektált BMI-asszociált hypoperfúzió kialakulásának hátterében álló pontos ok, illetve patomechanizmus nem ismert. Ámbár tudományosan nem megalapozott, feltételezzük, hogy a T2DM/obezitás talaján az agytörzs környezetében kialakuló, nagy mennyiségű többletsírszövet egyfajta kompressziós hatást gyakorolhat az agytörzsi vaszkulaturára. Ez, az emelkedett BMI-hez társuló károsodott inzulinszabályozással, leptinrezisztenciával, jelen levő gyulladásos folyamatokkal és a mikrovaszkulaturát érintő abnormalitásokkal együttesen indukálhatja és gyorsíthatja az agytörzsben megjelenő hypoperfúziót. Továbbá, az elhízás talaján létrejövő endotéldiszfunkció és a megváltozott simaizomműködés szintén hozzájárulhat az obezításban tapasztalt agyi hypoperfúzió megjelenéséhez. A csökkent perfúzió előidézésén túl, a fentebb említett kórélettani tényezők mindegyike összefüggést mutat a neurodegeneráció kialakulásával is. Ebből kifolyólag feltételezzük, hogy a BMI-asszociált agytörzsi hypoperfúzió is összefügghet kognitív hanyatlás, illetve neurodegeneráció megjelenésével. Ennek hátterében jelentős szerepe van a kialakuló endotéldiszfunkciónak. Az obezitás következtében kialakuló cerebrális perfúziócsökkenés AD-ra jellemző béta-amyloid plakkok termelődését idézi elő, mely kognitív zavarhoz vezető endotéldiszfunkciót okoz (206, 207). Ez egyetértésben van az irodalmi áttekintésben már említett *Gunstad* munkásságának eredményével, aki magasabb BMI-vel rendelkező egyének esetén a végrehajtó funkció csökkenését tapasztalta (147). *Gustafson és munkatársainak* fentebb már részletezett eredménye is alátámasztja ezt a feltevést (148).

Végül, az inzula régiójában a diabetes, mint betegség, a normalizált regionális agyi perfúzió független, szignifikáns meghatározó tényezőjének bizonyult. Ennek háttérében hipotézisünk szerint két tényező állhat. Egyrészt úgy gondoljuk, hogy a diabetes jóval korábban érintheti és károsíthatja az inzula perfúzióját, mint a többi agyterület keringését. Másrészt feltételezzük, hogy az inzula a többi agyi régiónál érzékenyebb a diabetes-asszociált metabolikus változásokra. Ezek a tényezők feltehetően magyarázhatják a betegség indukálta egyedülálló perfúzió zavart az inzula területén. Azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt sem, hogy tanulmányunkba kezelt diabeteses betegeket vontunk be, amely szintén magyarázhatja, hogy kizárólag az inzula régiójában találtunk diabétessel összefüggő perfúziós eltérést. Az inzuláris perfúzió zavar háttérében a T2DM-ban jellemző emelkedett vércukorszintek szerepét is feltételezzük. A diabetesben gyakorta megjelenő hiperglikémia károsodott endotél-dependens cerebrális vazodilatációt, megnövekedett mennyiségű vazokonstriktor hatású endothelin-1 szekréciót, valamint vér-agy gát károsodást okoz (208). A hiperglikémia, diabetes és a vaszkuláris kognitív hanyatlás fontos elemeként számotartott krónikus cerebrális hypoperfúzió közötti kapcsolat háttérében ezeknek a tényezőknek is szerepe lehet (208). Lényeges megemlíteni, hogy eredményeink diszkutálása során diszkrepanciát fedeztünk fel a diabetes és az agyi hypoperfúzió közötti kapcsolatot vizsgáló tanulmányokban. Azon kutatásokban, melyekben súlyos tünetekkel rendelkező, relatíve kevés beteget vizsgáltak nagyobb valószínűséggel állapítottak meg hypoperfúziót T2DM-ban (209). Továbbá, ezen tanulmányok nagy részében a hypoperfúzió megjelenését gyakran magyarázó agyi atrófiát nem vették figyelembe.

Az eredmények további értelmezése során kerestük az inzulában talált funkcionális eltérés klinikai gyakorlati jelentőségét. Az inzuláris hypoperfúzió-diabetes-demencia közötti háromszög adhatja eredményünk klinikai relevanciájának alapját. Az inzula az AD patológiájában szintén érintett agyterületek közé tartozik (205). Következésképp, vizsgálati eredményünk a demencia kialakulás kockázatának nagyobb valószínűségét támasztja alá T2DM-ban. A kognitív tüneteket nem mutató diabeteses betegekben megjelenő perfúziós eltérések vizsgálatának tehát klinikai gyakorlati haszna van. Ezzel azt hangsúlyozzuk, hogy a diabeteses betegek követésekor érdemes hangsúlyt fektetni a ma már egyre szélesebb körben elérhető agyi funkcionális képalkotó modalitások igénybevételére a diabetes hosszútávú következményeinek megelőzése, és így az életminőség javítása érdekében.

Részösszefoglalásként, a fentebb részletezett eredmények egyrészt felhívják a figyelmet, hogy a metabolikus betegségekben kialakuló cerebrális hypoperfúzió etiológiai

háttérét több tényező határozza meg. Másrészt, a különböző, egymástól független faktorok azonosítása esszenciális azon patológiai folyamatok megértéséhez, melyek a metabolikus betegségekben a kognitív diszfunkció kialakulásának emelkedett kockázatához vezethetnek. Az eredmények klinikai jelentőségét az adja, hogy a perfúziós eltérések kimutatásával a metabolikus betegségekhez asszociált esetlegesen megjelenő kognitív diszfunkció korai diagnosztikája válik lehetővé még klinikailag tünetmentes stádiumban. Ezen a ponton ismét kiemelnénk a modern, funkcionális képalkotó diagnosztikai modalitások fontosságát a metabolikus betegek követésében. Jelentősnek tartanánk ezen technológiai lehetőségek napi rutinba és betegellátásba történő bevezetését is.

5.5. Perifériás mikrocirkuláció vizsgálata

Szignifikánsan csökkent $[^{99m}\text{Tc}]\text{HMPAO}$ felvételt tapasztaltunk a T2DM csoportban az obez betegcsoporthoz képest. Feltételezésünk szerint ez a diabetes indukálta szisztémás mikrovaskuláris alterációk egyik manifesztációja lehet. Az alacsonyabb radiofarmakon-felvétel jelezheti, hogy a diabetes talaján kialakuló patológiás perifériás vaszkuláris elváltozások folyamata a betegpopulációnkban már elkezdődött. Ennek háttérében álló pontos mechanizmus nem teljesen ismert, úgy véljük, hogy a diabetesre jellemző szisztémás metabolikus gyulladás következtében kialakuló károsodott vaszkuláris szignalizáció magyarázhatja a tapasztalt eltérést. Továbbá, az elhízásban nem tapasztaltunk a diabeteseshez hasonló tracerfelvétel csökkenést, azonban úgy gondoljuk, hogy a betegség progressziójával párhuzamosan az obez egyének alsó végtagi SUV értékei is csökkenést mutathatnak. Figyelembe véve a $[^{99m}\text{Tc}]\text{HMPAO}$ kedvező kinetikai paramétereit, úgy véljük, hogy a radiofarmakon akkumulációja az izmokban a szöveti keringéssel egyenesen arányos. Tekintettel arra, hogy a glutation kulcsszerepet játszik az izomsejtek metabolizmusában, feltételezzük, hogy a $[^{99m}\text{Tc}]\text{HMPAO}$ konverziója az izmokban hasonló lehet az idegsejtekben történő átalakulással (210). Mivel ez a feltevés is megerősíti a hipotézisünket, miszerint az izomok radiofarmakon felvétele a perfúziót tükrözi, a $[^{99m}\text{Tc}]\text{HMPAO}$ egy újszerű, ígéretes radiofarmakon lehet a metabolikus betegségek által előidézett perifériás mikrovaskuláris elváltozások diagnosztikájában.

Az obez betegek jobb lábának radiofarmakon felvétele szignifikánsan alacsonyabb volt a bal láb halmozásánál. Ez számunkra is meglepő eredmény, hiszen elhízott betegeink nem számoltak be semmilyen akár jobb akár bal lábat érintő klinikai tünetről. Mérési hibát nem

feltételezünk a kapott eredmény háttérében. A háttérében álló pontos patomechanizmust nem tudjuk, ennek felfedésére nagyobb betegszámú, jövőbeli kutatások szükségesek.

Nem találtunk jelentős különbséget a két csoport neurométerrel végzett vizsgálatainak eredményei között. Egy korábbi tanulmányban, melyben 45 csökkent glükóztoleranciában (IGT) szenvedő beteget és 46 egészséges egyént neurométerrel vizsgáltak kimutatták, hogy IGT-ban előfordulhat autonóm neuropátia (211). Ámbar az obezitás szoros kapcsolatban áll a csökkent glükóztoleranciával, a mi eredményeink nem erősítik meg az említett kutatás eredményeit, melynek háttérében az állhat, hogy az eredmények értékelésekor nem vettük figyelembe a glükózintolerancia hatásait, illetve nem történt összehasonlítás egészséges kontrollcsoporttal (212). *Inceu és munkacsoportjának* tanulmánya alapján, melyben neurométer és úgynevezett Semmes-Weinstein Monofilament teszt (SWMT) alkalmazásával vizsgálták a DPN-t elmondható, hogy a PN gyakrabban fordul elő azokban a diabetesesekben, akiknek a betegsége több mint 10 éve fennáll, azokhoz képest, akik kevesebb, mint 5 éve szenvednek a betegségben (165). Mivel tanulmányunkban nem vettük figyelembe a diabetes időtartamát, eredményeink nem vethetők össze *Inceu és társainak* eredményeivel. Az, hogy kutatásunkba kezelt és rendszeresen gondozott betegeket vontunk be, akik nem mutattak PN-ra jellemző klinikai tüneteket magyarázhatja, hogy miért nem találtunk a két vizsgált betegcsoport CPT értékei között szignifikáns különbséget.

Ugyan nem találtunk jelentős korrelációt a SUV és a CPT értékek között, a diabeteses csoportban tapasztalt csökkent alsó végtagi radiofarmakon-felvétel alapján feltételezzük, hogy a [^{99m}Tc]HMPAO felvétele összefüggésben állhat a diabetes indukálta mikrovaszkuláris elváltozásokkal. Figyelembe véve, hogy betegeink nem mutattak PN-ra jellemző tüneteket, a jövőbeli PN alapját képező, perifériás mikrokeringésben tapasztalható funkcionális változások előrevetíthetők, hogy a diabetezzel összefüggő patológiás mikrokeringési folyamatok már jelen vannak. A [^{99m}Tc]HMPAO SPECT értékes vizsgálat lehet a metabolikus betegségek követésében, különös tekintettel a diabetes follow-up-ra, ugyanis megteremtené a lehetőséget a metabolikus betegségekkel összefüggő mikrocirkulációs zavarok korai kimutatására, mellyel előrejelezheti a szövődmények megjelenését, lehetőséget teremtve ezzel a megfelelő terápiás modalitás kiválasztására, illetve preventív lépések megtételére. Továbbá, a [^{99m}Tc]HMPAO SPECT értékes kiegészítő, objektív diagnosztikus módszer lehet az idegvezetést vizsgáló technikák mellett a diabeteses perifériás mikrovaszkuláris változások kimutatásában is.

Továbbá, kimutattuk, hogy a BMI, az életkor, a HbA1c és vércukorszintek mindkét csoportban kapcsolatban állnak az alsó végtagi izmok tracerfelvételével. Ez az eredmény a

testsúly és glükózhomeosztázis karbantartásának fontosságára világít rá a két kockázati betegpopulációban.

Végül, korábbi irodalmi adatok alapján megállapíthatjuk, hogy a HbA1c szintek pozitív korrelációt mutatnak a diabetes talaján kifejlődött mikrovaszkuláris eltérésekkel, mint például a neuropátiával (213). Ez a megfigyelés összhangban van a tanulmányunkban kapott eredménnyel, miszerint a HbA1c értékek és a neurométerrel végzett idegvezetési vizsgálatok között pozitív korreláció mutatkozott T2DM-ban. Feltételezzük, hogy az emelkedett HbA1c értékek hiperglikémiával összefüggő vazoaktív diszfunkcióra utalhatnak, mely a kapott eredményt magyarázhatja. Elsősorban a kis esetszámú minta és a manifeszt PN hiánya állhat annak hátterében, hogy az abnormalis CPT értékek előfordulási gyakorisága nem mutatkozott szignifikánsan magasabbnak a diabeteses csoportban az obezhez képest.

6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Pre-PET glükózfüggő hypometabolizmust találtunk a precuneus régiójában T2DM-ban az obez betegcsoporthoz képest. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely az agyi metabolizmus pre-PET glükózszingtel korrigált összehasonlító elemzését végezte T2DM és obez betegcsoportokban.
2. Betegségfüggő glükózszenzitiv regionális agyi hypometabolikus eltéréseket találtunk a következő agyi régiókban: precuneus/gyrus cinguli hátulsó része, bal gyrus orbitális hátsó része, jobb sulcus calcarinus környéki kéreg (jobb calcarine cortex), gyrus frontális inferior jobb orbitális felszíne és a jobb pericentrális operculum Rolandi (jobb oldali operculum) területén.
3. Emelkedett Hcys szinttel összefüggésbe hozható agyi metabolizmuscsökkenést észleltünk a jobb gyrus temporális medius területén.
4. Ezen túl, betegségfüggő, emelkedett Hcys szinttel összefüggésbe hozható hypometabolizmust detektáltunk a bal sulcus calcarinus környéki kéreg (bal calcarine cortex) területén T2DM-ban.
5. Elsőként mutattunk ki BMI-vel összefüggő hypoperfúziót specifikusan az agytörzs területén.
6. Az inzula területén hypoperfúziót találtunk a T2DM csoportban.
7. A diabeteses csoportban szignifikánsan alacsonyabb alsó végtagi [^{99m}Tc]HMPAO felvételt találtunk, ami összefüggésbe hozható a perifériás keringés zavarával.
8. A surális izom radiofarmakon-felvételét a következő négy faktor befolyásolja: BMI, életkor, HbA1c és a szérumglükóz.

6.1 Main findings and conclusions

1. Pre-PET glucose level dependent hypometabolism was detected in the precuneus in type 2 diabetic individuals compared to non-DM obese participants. To our knowledge, this is the first study to perform pre-PET glucose level corrected comparative analysis of brain metabolism in T2DM and obesity.
2. Disease dependent glucose sensitive regional brain hypometabolic alterations were detected in the following brain regions: precuneus/posterior cingulate gyrus, left posterior orbital gyrus, right calcarine cortex, right orbital part of the inferior frontal gyrus and in the region of the right Rolandic (pericentral) operculum.
3. Decreased brain metabolism associated with elevated Hcys levels was depicted in the right middle temporal gyrus.
4. Further, disease dependent hypometabolism was found in the region of the left calcarine cortex related to increased Hcys levels in T2DM.
5. To our knowledge this is the first study to detect brain stem hypoperfusion associated with BMI.
6. Hypoperfusion was experienced in the insula in T2DM.
7. In the diabetic group significantly decreased lower limb [^{99m}Tc]HMPAO uptake was found, that may be in connection with peripheral microvascular alterations.
8. Four significant predictors of sural muscle tracer uptake were detected: BMI, age, HbA1c and glucose.

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug;384(9945):766–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604608>
2. Kelishadi R. Health impacts of Obesity. *Pakistan J Med Sci*. 2014 Nov 24;31(1). Available from: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/7033>
3. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1723–35. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306825>
4. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020 Dec 8;10(1):14790. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-71908-9>
5. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun;128:40–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822717303753>
6. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0812-z>
7. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. *Stroke*. 2008 May;39(5):1607–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.107.508630>
8. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Falcon C, Junque C, Arboix A. Microstructural white matter changes in metabolic syndrome: A diffusion tensor imaging study. *Neurology*. 2009 Aug 11;73(6):438–44. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181b163cd>
9. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D’Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005 Dec;26(1):11–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458005002782>
10. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced Risk for Alzheimer Disease in Persons With Type 2 Diabetes and APOE ε4. *Arch Neurol*. 2008 Jan 1;65(1). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2007.29>
11. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Arch Neurol*. 2011 Jan 1;68(1). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.225>

12. Rochette AD, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Crosby RD, Mitchell JE, et al. Mild cognitive impairment is prevalent in persons with severe obesity. *Obesity*. 2016 Jul;24(7):1427–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.21514>
13. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):465–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217300844>
14. Nazareth AM de. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2017 Jun;11(2):105–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642017000200105&lng=en&tlng=en
15. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 Dec 1;53(9):1937–1937. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.53.9.1937>
16. Shalev D, Arbuckle MR. Metabolism and Memory: Obesity, Diabetes, and Dementia. *Biol Psychiatry*. 2017 Dec;82(11):e81–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322317320474>
17. Zhi X, Yang B, Fan S, Li Y, He M, Wang D, et al. Additive Interaction of MTHFR C677T and MTRR A66G Polymorphisms with Being Overweight/Obesity on the Risk of Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Dec 15;13(12):1243. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/13/12/1243>
18. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr*. 2019 Apr 24;6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2019.00049/full>
19. Alfaro FJ, Gavrieli A, Saade-Lemus P, Lioutas V-A, Upadhyay J, Novak V. White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism*. 2018 Jan;78:52–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049517302159>
20. Kordestani-Moghadam P, Assari S, Nouriyengejeh S, Mohammadipour F, Pourabbasi A. Cognitive Impairments and Associated Structural Brain Changes in Metabolic Syndrome and Implications of Neurocognitive Intervention. *J Obes Metab Syndr*. 2020 Sep 30;29(3):174–9. Available from: <http://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes20021>
21. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32:7–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2695>
22. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May;24(S1):S181–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.848>
23. Malhotra R, Chan CS-Y, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2014 Jan 30;5(1):24445. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/dfa.v5.24445>

24. Boulton AJM. Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Diabetes*. 2005 Jan 1;23(1):9–15. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaclin.23.1.9>
25. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12650>
26. Rao H, Gaur N, Tipre D. Assessment of diabetic neuropathy with emission tomography and magnetic resonance spectroscopy. *Nucl Med Commun*. 2017 Apr;38(4):275–84. Available from: <https://journals.lww.com/00006231-201704000-00001>
27. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999 Sep 1;22(9):1479–86. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.22.9.1479>
28. Inceu GV, Veresiu IA. Measurement of current perception thresholds using the neurometer® – applicability in diabetic neuropathy. *Med Pharm Reports*. 2015 Sep 20;88(4):449–52. Available from: <https://www.medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/491>
29. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic Pain in Diabetes, Prediabetes and Normal Glucose Tolerance: The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar 1;10(2):393–400. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x>
30. Müllner E, Röhnisch HE, von Brömssen C, Moazzami AA. Metabolomics analysis reveals altered metabolites in lean compared with obese adolescents and additional metabolic shifts associated with hyperinsulinaemia and insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *Metabolomics*. 2021 Jan 12;17(1):11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11306-020-01759-y>
31. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jun;1228(1):81–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2011.06015.x>
32. Lojkowska W, Ryglewicz D, Jedrzejczak T, Sienkiewicz-Jarosz H, Minc S, Jakubowska T, et al. SPECT as a diagnostic test in the investigation of dementia. *J Neurol Sci*. 2002 Nov;203–204:215–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X02002940>
33. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2060–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
34. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier. *Front Neurosci*. 2018 Dec 11;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00930/full>
35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
36. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3066–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528>
 37. Shaw JE, Chisholm DJ. 1: Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust*. 2003 Oct 6;179(7):379–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.2003.tb05599.x>
 38. E K. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca “mie- Hyperurika” miesyndrom. *Zentralblatt fuer Inn Medizin*. 1923;44:105–27.
 39. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988 Dec 1;37(12):1595–607. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.37.12.1595>
 40. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989 Jul 1;149(7):1514–20. Available from: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/archinte.149.7.1514>
 41. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective Analysis of The Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X). *Diabetes*. 1992 Jun 1;41(6):715–22. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.41.6.715>
 42. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug 22;11(8):215–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944717711379>
 43. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-9136%28199807%2915%3A7%3C539%3A%3AAID-DIA668%3E3.0.CO%3B2-S>
 44. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
 45. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 May 16;285(19):2486–97. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.285.19.2486>
 46. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 9(3):237–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12924350>
 47. Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Feb;32(1):23–32. Available from:

<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h06-095>

48. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Various Populations. *Am J Med Sci*. 2007 Jun;333(6):362–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915325532>
49. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):351–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852904000222>
50. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of Metabolic Factors and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1104. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.159.10.1104>
51. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar 1;27(3):788–93. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.27.3.788>
52. Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 May 26;9(3):204–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-007-0020-9>
53. Laakso M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Apr;15(2):115–20. Available from: <http://journals.lww.com/00041433-200404000-00004>
54. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor κ B and decrease in inhibitor κ B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr 1;79(4):682–90. Available from: <http://academic.oup.com/ajcn/article/79/4/682/4690170>
55. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018 Sep;12(5):783–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118300778>
56. 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. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/18/8/18_7922/_article
57. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/786>
58. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Apr;5(2):155–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489205000044>
59. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021 Feb 15;131(4). Available from: <https://www.jci.org/articles/view/142245>
60. Lillioja S, Mott DM, Howard B V., Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al.

- Impaired Glucose Tolerance as a Disorder of Insulin Action. *N Engl J Med.* 1988 May 12;318(19):1217–25. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198805123181901>
61. 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 Jan;6(1). Available from:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.1993.6.1.53/html>
 62. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med.* 2006 May;119(5):S10–6. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934306001008>
 63. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Ther.* 2012 Oct;136(1):82–93. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725812001313>
 64. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocr Rev.* 2007 Aug 1;28(5):463–91. Available from:
<https://academic.oup.com/edrv/article/28/5/463/2354975>
 65. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An Integrated View of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;37(3):685–711. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852908000327>
 66. Marasciulo F, Montagnani M, Potenza M. Endothelin-1: The Yin and Yang on Vascular Function. *Curr Med Chem.* 2006 Jun 1;13(14):1655–65. Available from:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=13&issue=14&spage=1655>
 67. 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 Aug;289(2):H813–22. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00092.2005>
 68. 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 Jun;32(s3):14–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x>
 69. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2005 May;288(5):H2031–41. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.01058.2004>
 70. 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 Jul 1;94(7):2558–64. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/7/2558/2597252>
 71. 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 Jul 28;30(1):107–15. Available from:

- <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn502>
72. 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 Jun;39(6):437–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.2009.02129.x>
 73. Alessi M-C, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Oct;26(10):2200–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68>
 74. 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 Nov 1;56(5):1108–17. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/108185>
 75. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):771–82. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/25/9/25_RV17023/_article
 76. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):93–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083828>
 77. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2009 May;1792(5):401–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443908002512>
 78. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2003 Mar 1;284(3):R639–51. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00359.2002>
 79. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic Cardiovascular and Renal Actions of Leptin. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2):496–501. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hy0202.104398>
 80. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J*. 2010 Jan 1;425(1):41–52. Available from: <https://portlandpress.com/biochemj/article/425/1/41/45317/Transcriptional-and-posttranslational-regulation>
 81. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jan;24(1):29–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF>
 82. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes*. 2001 Sep 1;50(9):2094–9. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.50.9.2094>
 83. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Feb;301(4):1045–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X03000901>

84. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol*. 2014 Dec;223(3):R63–78. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/223/3/R63.xml>
85. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Physiol*. 2007 Jan;292(1):C82–97. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00287.2006>
86. 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 Jul;437(1):62–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X1301022X>
87. Malhotra A, Kang BPS, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II Promotes Glucose-Induced Activation of Cardiac Protein Kinase C Isozymes and Phosphorylation of Troponin I. *Diabetes*. 2001 Aug 1;50(8):1918–26. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.50.8.1918>
88. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci*. 2005 Dec;330(6):303–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915328810>
89. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways. *Hypertension*. 2012 May;59(5):1069–78. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223>
90. 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 Dec 1;52(12):2882–7. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.52.12.2882>
91. Kraemer-Aguilar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008 Dec;57(12):1740–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049508002916>
92. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):576–82. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0502.103333>
93. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate Restores Endothelium-Dependent Vasodilation Impaired by Acute Hyperglycemia in Humans. *Circulation*. 2001 Mar 27;103(12):1618–23. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.12.1618>
94. 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 Oct 1;30(10):2579–82. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/30/10/2579/30252/Single-Oral-Challenge-by-Advanced-Glycation-End>
95. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2004 Jun;89(6):2548–56. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2004-0395>
96. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1994 May 24;91(11):4854–8. Available from:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.91.11.4854>
 97. 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 Mar;83(3):847–50. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.83.3.4660>
 98. Bastard J-P, 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 Sep 1;85(9):3338–42. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/9/3338/2660647>
 99. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):391–7. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000055014.62083.05>
 100. 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 Mar 1;90(3):1495–501. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article/90/3/1495/2836779>
 101. 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 Oct;48(10):1332–5. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049599902779>
 102. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. *Cureus.* 2018 May 21; Available from:
<https://www.cureus.com/articles/12417-does-obesity-increase-the-risk-of-dementia-a-literature-review>
 103. Walker J, Harrison F. Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease: Impacts on Cognitive Decline. *Nutrients.* 2015 Sep 1;7(9):7332–57. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/5341>
 104. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig.* 2012 Oct;3(5):413–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2040-1124.2012.00234.x>
 105. 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 Aug 28;42(2):555–63. Available from:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-140210>
 106. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci.* 2015 Jun 16;9. Available from:

<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2015.00216/abstract>

107. Besenyi Z, Nagy FT, Sággy L, Pávics L. 18 F-fluoro-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (18 F-FDG-PET/CT) képalkotás a kardiológiában. *Orv Hetil.* 2019 Jun;160(26):1015–24. Available from: <https://www.akademiai.com/doi/10.1556/650.2019.31414>
108. Pacák J, Točík Z, Černý M. Synthesis of 2-deoxy-2-fluoro- D -glucose. *J Chem Soc D.* 1969;(2):77–77. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C29690000077>
109. Metter EJ, Wasterlain CG, Kuhl DE, Hanson WR, Phelps ME. 18FDG positron emission computed tomography in a study of aphasia. *Ann Neurol.* 1981 Aug;10(2):173–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410100208>
110. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging.* 2017 Mar 31;4(1):011013. Available from: <http://medicalimaging.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.JMI.4.1.011013>
111. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron J-C, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 2002 Sep;17(1):302–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811902912085>
112. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer’s Disease, and Other Dementias. *J Nucl Med.* 2008 Mar 1;49(3):390–8. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.107.045385>
113. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):734–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442207701783>
114. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Dec 17;36(12):2103–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-009-1264-0>
115. Kapucu ÖL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borght 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 Dec 17;36(12):2093–102. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-009-1266-y>
116. Reba HRC, Reba ERC. Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT. Boca Rat CRC Press. 1990.
117. 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. Available from: <http://www.ijnm.in/text.asp?2016/31/4/260/190801>
118. Devillers A, Moisan A, Hennion F, Garin E, Poirier JY, Bourguet P. Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy to

- the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1998 Feb 20;25(2):132–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002590050205>
119. 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 Sep;48(5):454–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000129981830028X>
 120. 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 Dec;23(4):140–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958259213000278>
 121. Werner RA, Rischpler C, Onthank D, Lapa C, Robinson S, Samnick S, et al. Retention Kinetics of the 18F-Labeled Sympathetic Nerve PET Tracer LMI1195: Comparison with 11C-Hydroxyephedrine and 123I-MIBG. *J Nucl Med*. 2015 Sep 1;56(9):1429–33. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.158493>
 122. Goldstein DS, Chang PC, Eisenhofer G, Miletich R, Finn R, Bacher J, et al. Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation and function. *Circulation*. 1990 May;81(5):1606–21. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.81.5.1606>
 123. Frago Costa P, Santos A, Vidović B, editors. *EANM Brain Imaging, A Technologist’s Guide*. Vienna, Austria: European Association of Nuclear Medicine (EANM); 2016. 1–128 p. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/EANM_2016_TechGuide-BrainImaging.pdf
 124. Ji LL, Fu R, Mitchell EW. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol*. 1992 Nov 1;73(5):1854–9. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1992.73.5.1854>
 125. Baldelli S, Ciccarone F, Limongi D, Checconi P, Palamara AT, Ciriolo MR. Glutathione and Nitric Oxide: Key Team Players in Use and Disuse of Skeletal Muscle. *Nutrients*. 2019 Sep 30;11(10):2318. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2318>
 126. Sridhar GR. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer’s disease. *World J Diabetes*. 2015;6(5):744. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i5/744.htm>
 127. Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, et al. Regional Cerebral Metabolic Alterations in Dementia of the Alzheimer Type. *J Comput Assist Tomogr*. 1983 Aug;7(4):590–8. Available from: <http://journals.lww.com/00004728-198308000-00003>
 128. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 1997 Jul;42(1):85–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410420114>
 129. Huda A, Kartamihardja AS, Darmawan B, Budiawan H, Wiwie M. Metabolic Activity Value in the Posterior Cingulate Cortex Using F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Brain to Predict the Severity of Alzheimer’s. *World J Nucl*

- Med. 2017;16(2):108. Available from:
<http://www.wjnm.org/text.asp?2017/16/2/108/203075>
130. Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, et al. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci.* 2018 Oct 5;10. Available from:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00304/full>
 131. Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY. The Fluorodeoxyglucose 18F Scan in Alzheimer's Disease and Multi-infarct Dementia. *Arch Neurol.* 1983 Nov 1;40(12):711–4. Available from:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=582391>
 132. Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Preserved Pontine Glucose Metabolism in Alzheimer Disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1995 Jul;19(4):541–7. Available from: <http://journals.lww.com/00004728-199507000-00006>
 133. Burns CM, Chen K, Kaszniak AW, Lee W, Alexander GE, Bandy D, et al. Higher serum glucose levels are associated with cerebral hypometabolism in Alzheimer regions. *Neurology.* 2013 Apr 23;80(17):1557–64. Available from:
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31828f17de>
 134. Liu Z, Patil I, Sancheti H, Yin F, Cadenas E. Effects of Lipoic Acid on High-Fat Diet-Induced Alteration of Synaptic Plasticity and Brain Glucose Metabolism: A PET/CT and 13C-NMR Study. *Sci Rep.* 2017 Dec 14;7(1):5391. Available from:
<http://www.nature.com/articles/s41598-017-05217-z>
 135. Wang G-J, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy A V., Pappas NR, et al. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport.* 2002 Jul;13(9):1151–5. Available from: <http://journals.lww.com/00001756-200207020-00016>
 136. Marques EL, Halpern A, Corrêa Mancini M, de Melo ME, Horie NC, Buchpiguel CA, et al. Changes in Neuropsychological Tests and Brain Metabolism After Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):E2347–52. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2068>
 137. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Goldstein RZ, Alia-Klein N, et al. Inverse Association Between BMI and Prefrontal Metabolic Activity in Healthy Adults. *Obesity.* 2009 Jan;17(1):60–5. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2008.469>
 138. Nam H-Y, Jun S, Pak K, Kim IJ. Concurrent Low Brain and High Liver Uptake on FDG PET Are Associated with Cardiovascular Risk Factors. *Korean J Radiol.* 2017;18(2):392. Available from:
<https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2017.18.2.392>
 139. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. *Ann Nucl Med.* 2008 Apr 23;22(3):191–200. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s12149-007-0099-7>
 140. Ishiwata A, Sakayori O, Minoshima S, Mizumura S, Kitamura S, Katayama Y. Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a

- qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurol Scand.* 2006 Aug;114(2):91–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2006.00661.x>
141. Jagust WJ, Eberling JL, Reed BR, Mathis CA, Budeinger TF. Clinical Studies of Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Sep;826(1 Cerebrovascul):254–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48477.x>
 142. 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 Mar;2(3):246–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858713700883>
 143. 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 Nov;32(11):1932–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458009004059>
 144. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, Okonkwo OC, Johnson SC, Xu G, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity.* 2013 Jul;21(7):1313–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20170>
 145. Cui Y, Liang X, Gu H, Hu Y, Zhao Z, Yang X-Y, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav.* 2017 Oct 6;11(5):1248–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11682-016-9583-9>
 146. Willeumier KC, Taylor D V., Amen DG. Elevated BMI Is Associated With Decreased Blood Flow in the Prefrontal Cortex Using SPECT Imaging in Healthy Adults. *Obesity.* 2011 May 10;19(5):1095–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.16>
 147. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry.* 2007 Jan;48(1):57–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X06000654>
 148. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Bjorkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1876–81. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000141850.47773.5F>
 149. Yang B, Fan S, Zhi X, Wang D, Li Y, Wang Y, et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome: A Case-Control Study in Northern China. *Int J Mol Sci.* 2014 Nov 25;15(12):21687–702. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/12/21687>
 150. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Brazilian J Med Biol Res.* 2010 Jan;43(1):1–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2010000100001&lng=en&tlng=en
 151. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and

- mutation identification. *Nat Genet.* 1994 Jun;7(2):195–200. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng0694-195>
152. Divyakolu S. Evaluation of C677T Polymorphism of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in various Neurological Disorders. *J Neurol Disord.* 2013;02(01). Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/evaluation-of-ct-polymorphism-of-the-methylenetetrahydrofolate-reductase-mthfr-gene-in-various-neurological-disorders-2329-6895.1000142.php?aid=21630>
 153. Roman N, Boza C, Calvo L, Flores A. Frequency of APOE, ACE, MTHFR an CCR5 Polymorphisms in Patients with Mild Cognitive Impairment in Costa Rican Population. *J Alzheimer's Dis Park.* 2016;06(06). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/frequency-of-apoe-ace-mthfr-an-ccr5-polymorphisms-in-patientswith-mild-cognitive-impairment-in-costa-rican-population-2161-0460-1000286.php?aid=82704>
 154. Hua Y, Zhao H, Kong Y, Ye M. Association Between the MTHFR Gene and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Int J Neurosci.* 2011 Jul 20;121(8):462–71. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00207454.2011.578778>
 155. Wang J, Xu L, Xia H, Li Y, Tang S. Association of MTHFR C677T gene polymorphism with metabolic syndrome in a Chinese population: a case–control study. *J Int Med Res.* 2018 Jul 16;46(7):2658–69. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060518768969>
 156. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006 Jan;42(1):35–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167494305000634>
 157. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF, Moline J, Holman T, Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res.* 2008 Jan;98(1–3):47–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996407004379>
 158. Chen A-R, Zhang H-G, Wang Z-P, Fu S-J, Yang P-Q, Ren J-G, et al. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Investig Med.* 2010 Oct 1;33(5):290. Available from: <http://cimonline.ca/index.php/cim/article/view/14354>
 159. Fu L, Li Y, Luo D, Deng S, Hu Y-Q. Plausible relationship between homocysteine and obesity risk via MTHFR gene: a meta-analysis of 38,317 individuals implementing Mendelian randomization. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019 Jul; Volume 12:1201–12. Available from: <https://www.dovepress.com/plausible-relationship-between-homocysteine-and-obesity-risk-via-mthfr-peer-reviewed-article-DMSO>
 160. Belcavello L, Camporez D, Almeida LD, Morelato RL, Batitucci MCP, de Paula F. Association of MTHFR and PICALM polymorphisms with Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2015 Mar 31;42(3):611–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-014-3806-1>
 161. Durmaz A, Kumral E, Durmaz B, Onay H, Aslan GI, Ozkinay F, et al. Genetic factors

- associated with the predisposition to late onset Alzheimer's disease. *Gene*. 2019 Jul;707:212–5. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111919304937>
162. Avants B, Epstein C, Grossman M, Gee J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008 Feb;12(1):26–41. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841507000606>
 163. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001 Jun;5(2):143–56. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841501000366>
 164. Lyon E, Wittwer CT. LightCycler Technology in Molecular Diagnostics. *J Mol Diagnostics*. 2009 Mar;11(2):93–101. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157810602140>
 165. Inceu G V., Veresiu IA. Assessment of Peripheral Diabetic Neuropathy: New versus Conventional Methods. In 2014. p. 177–80. Available from:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-07653-9_36
 166. Ashburner J. SPM: A history. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):791–800. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911011888>
 167. Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ. Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology*. 2016 Jul 6;10.1212/WNL.0000000000002950. Available from:
<http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000002950>
 168. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle–Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Sep 1;72(9):1013. Available from:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.0613>
 169. García-Casares N, Berthier ML, Jorge RE, Gonzalez-Alegre P, Gutiérrez Cardo A, Rioja Villodres J, et al. Structural and Functional Brain Changes in Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimer's Dis*. 2014 Mar 31;40(2):375–86. Available from:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-131736>
 170. Iozzo P, Guzzardi MA. Imaging of brain glucose uptake by PET in obesity and cognitive dysfunction: life-course perspective. *Endocr Connect*. 2019 Nov;8(11):R169–83. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/8/11/EC-19-0348.xml>
 171. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's Disease: Untangling the Web. Perry G, Zhu X, Smith MA, Sorensen A, Avila J, editors. *J Alzheimer's Dis*. 2012 Dec 27;33(s1):S263–75. Available from:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2012-129042>
 172. Apostolova I, Lange C, Suppa P, Spies L, Klutmann S, Adam G, et al. Impact of plasma glucose level on the pattern of brain FDG uptake and the predictive power of

- FDG PET in mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul 3;45(8):1417–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-018-3985-4>
173. Ishibashi K, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Alteration of the regional cerebral glucose metabolism in healthy subjects by glucose loading. *Hum Brain Mapp*. 2016 Aug;37(8):2823–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.23210>
 174. Ishibashi K, Kawasaki K, Ishiwata K, Ishii K. Reduced Uptake of 18 F-FDG and 15 O-H₂O in Alzheimer's Disease-Related Regions after Glucose Loading. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Aug 10;35(8):1380–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2015.127>
 175. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, et al. Diabetes and Elevated Hemoglobin A1c Levels Are Associated with Brain Hypometabolism but Not Amyloid Accumulation. *J Nucl Med*. 2014 May 1;55(5):759–64. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.132647>
 176. Minoshima S. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1994 Sep;344(8926):895. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694928711>
 177. Brun A, Gustafson L. Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. A clinicopathological study. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)*. 1976;223(1):15–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00367450>
 178. Postiglione A, Lassen NA, Holman BL. Cerebral blood flow in patients with dementia of Alzheimer's type. *Aging Clin Exp Res*. 1993 Feb 1;5(1):19–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03324122>
 179. Yoshida T, Kazui H, Tokunaga H, Kito Y, Kubo Y, Kimura N, et al. Protein synthesis in the posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2011 Mar;11(1):40–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1479-8301.2010.00350.x>
 180. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2001 Apr;15(2):85–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02988596>
 181. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim H-I, et al. [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci*. 2017 Mar 30;20(3):393–5. Available from: <http://www.nature.com/articles/nn.4492>
 182. Robinson MB, Jackson JG. Astroglial glutamate transporters coordinate excitatory signaling and brain energetics. *Neurochem Int*. 2016 Sep;98:56–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018616300407>
 183. Cui Y, Jiao Y, Chen Y-C, Wang K, Gao B, Wen S, et al. Altered Spontaneous Brain Activity in Type 2 Diabetes: A Resting-State Functional MRI Study. *Diabetes*. 2014 Feb 1;63(2):749–60. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db13-0519>
 184. Liu Y, Liang P, Duan Y, Jia X, Wang F, Yu C, et al. Abnormal baseline brain activity in patients with neuromyelitis optica: A resting-state fMRI study. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):407–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X10002020>

185. Luo C, Chen Q, Huang R, Chen X, Chen K, Huang X, et al. Patterns of Spontaneous Brain Activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Resting-State fMRI Study. Duce JA, editor. PLoS One. 2012 Sep 20;7(9):e45470. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0045470>
186. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. Hum Brain Mapp. 2009;NA-NA. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.20870>
187. Huang Y-C, Hsu C-C, Lin W-C, Yin T-K, Huang C-W, Wang P-W, et al. Effects of Metformin on the Cerebral Metabolic Changes in Type 2 Diabetic Patients. Sci World J. 2014;2014:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/694326/>
188. Green E, Jacobson A, Haase L, Murphy C. Neural correlates of taste and pleasantness evaluation in the metabolic syndrome. Brain Res. 2015 Sep;1620:57–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899315002310>
189. Vasilopoulos Y, Sarafidou T, Bagiatis V, Skriapa L, Goutzelas Y, Pervanidou P, et al. Association Between Polymorphisms in MTHFR and APOA5 and Metabolic Syndrome in the Greek Population. Genet Test Mol Biomarkers. 2011 Sep;15(9):613–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2010.0256>
190. Kang BS, Ahn DH, Kim NK, Kim JW. Relationship between Metabolic Syndrome and MTHFR Polymorphism in Colorectal Cancer. J Korean Soc Coloproctol. 2011;27(2):78. Available from: <http://coloproctol.org/journal/view.php?doi=10.3393/jksc.2011.27.2.78>
191. Zhi X, Yang B, Fan S, Wang Y, Wei J, Zheng Q, et al. Gender-specific interactions of MTHFR C677T and MTRR A66G polymorphisms with overweight/obesity on serum lipid levels in a Chinese Han population. Lipids Health Dis. 2016 Dec 28;15(1):185. Available from: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0354-9>
192. Zhu B, Wu X, Zhi X, Liu L, Zheng Q, Sun G. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population: A Meta-Analysis of 29 Case-Control Studies. Zhang Z, editor. PLoS One. 2014 Jul 21;9(7):e102443. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0102443>
193. Al-Rubeaan K, Siddiqui K, Saeb ATM, Nazir N, Al-Naqeb D, Al-Qasim S. ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms are significantly associated with type 2 diabetes in Arab ethnicity: A meta-analysis. Gene. 2013 May;520(2):166–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111913001935>
194. Battezzati A, Bertoli S, San Romerio A, Testolin G. Body composition: An important determinant of homocysteine and methionine concentrations in healthy individuals. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007 Sep;17(7):525–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475306000986>
195. Stoccoro A, Tannorella P, Salluzzo MG, Ferri R, Romano C, Nacmias B, et al. The Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Risk for Late-Onset Alzheimer's disease: Further Evidence in an Italian Multicenter Study. J Alzheimer's Dis. 2017 Feb 20;56(4):1451–7. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD->

196. Hoffman A, Taleski G, Qian H, Wasek B, Arning E, Bottiglieri T, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency Deregulates Regional Brain Amyloid- β Protein Precursor Expression and Phosphorylation Levels. Götzt J, editor. *J Alzheimer's Dis*. 2018 Jun 8;64(1):223–37. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-180032>
197. Li Y, Zhang H, Jiang C, Xu M, Pang Y, Feng J, et al. Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Tissue. *J Biol Chem*. 2013 Apr 5;288(14):9583–92. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.431627>
198. Li Y, Jiang C, Xu G, Wang N, Zhu Y, Tang C, et al. Homocysteine Upregulates Resistin Production From Adipocytes In Vivo and In Vitro. *Diabetes*. 2008 Apr 1;57(4):817–27. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db07-0617>
199. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Dec;29(6):522–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/fcp.12145>
200. Ientile R. Homocysteine vitamin determinants and neurological diseases. *Front Biosci*. 2010;S2(1):70. Available from: <https://fbscience.com/Scholar/articles/10.2741/S70>
201. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct 1;55(10):967–72. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.55.10.967>
202. Roussotte FF, Hua X, Narr KL, Small GW, Thompson PM. The C677T Variant in MTHFR Modulates Associations Between Brain Integrity, Mood, and Cognitive Functioning in Old Age. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Apr;2(3):280–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451902216301136>
203. Vanhoutte M, Semah F, Rollin Sillaire A, Jaillard A, Petyt G, Kuchcinski G, et al. 18F-FDG PET hypometabolism patterns reflect clinical heterogeneity in sporadic forms of early-onset Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2017 Nov;59:184–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458017302646>
204. Jansen JFA, van Bussel FCG, van de Haar HJ, van Osch MJP, Hofman PAM, van Boxtel MPJ, et al. Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep*. 2016 Dec 5;6(1):10. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-016-0003-6>
205. Bonthius DJ, Solodkin A, Van Hoesen GW. Pathology of the Insular Cortex in Alzheimer Disease Depends on Cortical Architecture. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Oct;64(10):910–22. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/01.jnen.0000182983.87106.d1>
206. Hunt L, Selvarajah D, Tesfaye S, Wilkinson ID. Cerebral Blood Flow Abnormalities in Brain Regions Responsible for Cognitive Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018

- May;67(Supplement 1):1798-P. Available from:
<http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db18-1798-P>
207. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Obesity-Induced Cerebral Hypoperfusion Derived from Endothelial Dysfunction: One of the Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2014 Sep 11;11(8):733–44. Available from:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1567-2050&volume=11&issue=8&spage=733>
208. Livingston JM, McDonald MW, Gagnon T, Jeffers MS, Gomez-Smith M, Antonescu S, et al. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition. *Neurobiol Dis*. 2020 Apr;137:104756. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996120300310>
209. Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, Schneider R, Kaiser H-J, Wagenknecht G, et al. Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow. *Nucl Med Commun*. 2000 Jan;21(1):19–29. Available from:
<http://journals.lww.com/00006231-200001000-00005>
210. Sen CK. Glutathione: A key role in skeletal muscle metabolism. In: *Oxidative Stress in Skeletal Muscle*. Basel: Birkhäuser Basel; 1998. p. 127–39. Available from:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-8958-2_8
211. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Nemeth N, Gandhi RA, et al. Noninvasive Evaluation of Neural Impairment in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2009 Jan 1;32(1):181–3. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc08-1406>
212. Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, Ängquist L, Grarup N, Sørensen TIA, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 2020 Jul 15;63(7):1324–32. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s00125-020-05140-5>
213. Hällsten K, Yki-Järvinen H, Peltoniemi P, Oikonen V, Takala T, Kemppainen J, et al. Insulin- and Exercise-Stimulated Skeletal Muscle Blood Flow and Glucose Uptake in Obese Men. *Obes Res*. 2003 Feb;11(2):257–65. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2003.39>

7.2 Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített 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/522/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Képes Zita
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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>
2. **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 (3), 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41824-021-00097-z>
3. **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. "Accepted by Publisher", 1-13, 2021.
IF: 1.102 (2020)
4. **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. "Accepted by Publisher", 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/DOI: 10.1177/02841851211063601>
IF: 1.99 (2020)

További közlemények

5. **Képes, Z.**, Garai, I., Borbély, K.: Nukleáris medicinai módszerek a hasnyálmirigy-daganatok
diagnosztikájában.
Magy Onkol. 65 (3), 231-235, 2021.





6. Papp, T., Ferenczi, Z., Petró, M., Mészár, Z. M., **Képes, Z.**, Berényi, E.: Disorders of neural crest derivatives in oncoradiological practice.
Transl. Cancer Res. 8 (8), 2916-2923, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2019.10.38>
IF: 0.986
7. Tajti, G., Pák, K., **Képes, Z.**, Erdei, T. D., Fodor, A., Mikáczó, A., Zsuga, J., Szilasi, M., Gesztelyi, R.: Asthma bronchiale-val kezelt betegek inzulinérzékeny és inzulinrezisztens-csoportjainak összehasonlítása.
Med. Thorac. 68 (3), 193-199, 2015.
8. Pák, K., Zsuga, J., **Képes, Z.**, Erdei, T. D., Varga, B., Juhász, B., Szentmiklósi, J. A., Gesztelyi, R.: The effect of adenosine deaminase inhibition on the A1 adenosinergic and M2 muscarinergic control of contractility in eu- and hyperthyroid guinea pig atria.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 388 (8), 853-868, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-015-1121-6>
IF: 2.376
9. Pák, K., Kiss, Z. M., Erdei, T. D., **Képes, Z.**, Gesztelyi, R.: Új lehetőség farmakológiai agonisták receptorközei koncentrációjának becslésére: a receptorális válaszkésztség módszer (RRM).
Acta Pharm. Hung. 84, 38-52, 2014.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,454

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,092

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

Debrecen, 2021.12.08.



8. TÁRGYSZAVAK

metabolikus betegségek

metabolic diseases

2-es típusú diabetes mellitus

type 2 diabetes mellitus

obezitás

obesity

mikrocirkuláció

microcirculation

perfúzió

perfusion

agy

brain

alsó végtagok

lower extremities

2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glukóz/[¹⁸F]FDG

2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose

[^{99m}Tc]hexametil-propilén-amin-oxim

hexamethyl-propylene-

/[^{99m}Tc]HMPAO

-amine-oxime

neurodegeneráció

neurodegeneration

perifériás polyneuropátia

peripheral polyneuropathy

9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek *Dr. Garai Ildikó Tanárnőnek*, aki mindvégig támogatott a kutatásom alatt, valamint türelemmel és megértéssel állt hozzám. Szakmai tudására és segítségére mindig számíthattam. Tanárnő segítségével lehetőségem volt részt venni számos hazai és nemzetközi konferencián, ahol szakmai tudásomat bővíthettem. Köszönöm, hogy bizalommal fordulhattam Tanárnőhöz!

Hálás köszönettel tartozom *Dr. Káplár Miklós Tanár Úrnak* a kutatás kezdeményezéséért, valamint a teljes klinikai háttér biztosításáért.

Őszinte köszönet illeti *Dr. Varga József Tanár Urat*, aki segített kutatásomban, valamint támogatott és tanácsokkal látott el a képzésem megkezdésétől.

Köszönettel tartozom *Dr. Barna Sándor Részlegvezető Főorvos Úrnak* a vizsgálatok kivitelezéséért, a támogató hozzáállásért és a szaktudásért, amit a képzésem kezdetétől Tőle kaptam.

Szeretném kifejezni köszönetemet *Dr. Somodi Sándor Tanár Úrnak*, valamint *Dr. Hascsi Zsoltnak*, *Dr. Esze Reginának* és *Dr. Mikó Mártonnak* a kutatásban való részvételért.

Köszönöm *Dr. Forgács Attilának*, *Dr. Nagy Ferencnek*, *Dr. Emri Miklósnak* és Aranyi Csabának a statisztikai elemzésekben nyújtott segítséget.

Hálával tartozom *Kukuts Kornélnak*, hogy mindig számíthattam technikai segítségére.

Köszönöm *családomnak*, és *barátaimnak*, hogy türelmesek voltak velem és támogattak abban, hogy elérjem a kitűzött célt.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a *Nukleáris Medicina Intézet*, valamint a *Scanomed Kft.* korábbi és jelen munkatársainak, hogy segítették kutatásom véghezvitelét.

10. FÜGGELÉK

Az értekezés alapját képező in extenso közlemények másolatai