

GLICEMIA E PERFUSIONE CEREBRALE REGIONALE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO I. RUOLO DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

F. Giordano, L. Iannucci, R. Quaglione
Policlinico Umberto I Dipartimento Cuore e Grossi Vasi, Roma

Obiettivo. Determinare la perfusione cerebrale durante la iperglicemia e dopo il ripristino di un buon controllo metabolico in pazienti affetti da diabete mellito tipo I

Materiale e Metodi. I pazienti inclusi nello studio erano 18 maschi e 6 femmine di età media pari a $44 \pm 2,5$ anni e con glicemia scarsamente controllata (glicemia a digiuno 221 ± 18 mg/dl). Ottenuto il consenso, tutti sono stati sottoposti ad una SPECT cerebrale per la valutazione del flusso ematico cerebrale regionale. In condizione di iperglicemia abbiamo inoltre valutato i livelli plasmatici delle molecole di adesione VCAM-1 ICAM-1 P-SELECTINA e il livello plasmatico dei TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances), un indice in vivo di stress ossidativo. Ottenuto un buon controllo metabolico mediante terapia insulinica, a distanza di 12 mesi dall'arruolamento, i pazienti sono stati sottoposti nuovamente a indagine SPECT cerebrale e alle medesime determinazioni biochimiche. Di tutti i pazienti oltre al livello di glicemia è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI; euglicemia Kg/m^2 25.2 ± 1.2 ; iperglicemia Kg/m^2 25.9 ± 1.1), l'emoglobina glicata (HbA1c; euglicemia $6.93 \pm 0.52\%$ iperglicemia $7.12 \pm 0.45\%$) e la durata di malattia (iperglicemia $7,5 \pm 1$; euglicemia $8,5 \pm 1$). *Acquisizione delle immagini SPECT:* è stata misurata la perfusione delle diverse regioni cerebrali utilizzando il TC-99 ECD. Le immagini sono state ottenute utilizzando un sistema a tripla testata ad alta risoluzione connesso con un apposito sistema informatico. Sono state realizzate le misurazioni per il controllo della qualità della registrazione secondo le istruzioni della progettazione. Ogni paziente sottoposto all'esame ha ricevuto per iniezione intravenosa una dose di 740MBq (20mCi) di TC-99 ECD. Il paziente è stato posto in un locale silenzioso e invitato a tenere gli occhi chiusi. Sono state eseguite per ogni paziente dopo la iniezione del tracciante un totale di sei scansioni per la acquisizione delle immagini. La SPECT è stata eseguita al minuto 30° , 60° , 120° , 240° , 360° e 480° dopo somministrazione del TC-99 ECD. Ogni volta sono state ottenute 120 proiezioni,

una ogni 3 gradi sui 360 gradi totali. Ogni testata della macchina ha registrato simultaneamente i dati compiendo una rotazione di 120° . Una singola proiezione ha richiesto un tempo pari a 36 secondi per essere realizzata. Sono state ottenute delle immagini con numero di pixel pari a 128×128 . Il raggio di rotazione è stato fissato a 13,5 cm. *Valutazione delle immagini Spect:* ottenute le immagini nelle tre proiezioni sagittale, coronale e assiale queste sono state sottoposte ad una valutazione qualitativa e ad una semiquantitativa. La valutazione qualitativa del flusso ematico cerebrale è stata fatta in base alle differenti colorazioni delle immagini delle diverse regioni di interesse (ROI, Region Of Interest). Ad un tipo di colorazione si fa infatti corrispondere una determinata entità di flusso. Ad una certa colorazione dei pixel che compongono l'immagine è inoltre possibile assegnare un valore numerico in base ad una scala di valutazione. In questo modo abbiamo potuto assegnare ad ogni ROI un determinato punteggio, corrispondente alla entità del flusso ematico in quella regione cerebrale. Il rapporto tra il valore numerico assegnato ad ogni area e il valore numerico della regione corrispondente al cervelletto (considerata come area di riferimento a massima perfusione) esprime l'Indice di Perfusione ovvero il risultato della valutazione semiquantitativa che abbiamo dato alle immagini SPECT. Diciotto regioni cerebrali di interesse (ROI) sono state considerate, 9 a destra e 9 a sinistra: frontale anteriore, medio-frontale, frontale posteriore, parietale, temporo-parietale, temporo-occipitale, perisilviana, temporale, cerebellare. Le molecole di adesione ICAM e VCAM e la P-selectina sono state misurate con la metodica radioimmunologica RIA. La glicemia è stata misurata con analizzatore automatico. I livelli plasmatici dei TBARS sono stati determinati usando la determinazione fluorimetrica del complesso Malonaldeide Acido Tiobarbiturico dopo estrazione con n-butanolo. I dati sono stati presentati come $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$. Le differenze nelle variabili misurate in condizioni di iperglicemia ed euglicemia sono state comparate usando la T di Student.

Un'analisi di covarianza (ANCOVA) è stata utilizzata per adattare le variabili selezionate. La analisi di regressione lineare univariata si è ottenuta mediante correlazione di Pearson. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software "SPSS Version 8.0". La significatività statistica è stata considerata come $p < 0,05$.

Risultati. Le acquisizioni con metodica SPECT eseguite in iperglicemia hanno evidenziato deficit di perfusione cerebrale in 75% dei soggetti valutati, il 45% dei quali presentava tre o più deficit di perfusione cerebrale. La regione temporale sinistra e destra e la regione frontale posteriore risultavano le aree più frequentemente colpite da deficit di perfusione. Una analisi univariata ha dimostrato che la glicemia a digiuno ($R^2=0,22$, $P < 0,01$) e il valore di HbA1c ($R^2=0,24$, $p < 0,01$) presentavano una correlazione significativa positiva con il numero di deficit perfusionali. Età, sesso, l'indice di massa corporea e la durata della malattia non presentavano nessuna correlazione con il numero di deficit perfusionali. A distanza di 12 mesi in condizioni di euglicemia (glicemia a digiuno 120 ± 5 mg/dl) si otteneva significativa riduzione dei deficit di perfusione cerebrale (da un numero medio di $4,4 \pm 0,7$ a un valore di $1,3 \pm 0,4$). Tale riduzione del numero dei deficit persisteva anche dopo aggiustamento per età, sesso, BMI e anni di malattia. La misurazione delle molecole di adesione (iperglicemia: sICAM-1 $504,2 \pm 131,8$ ng/dl, sVCAM $812 \pm 154,5$ ng/dl P-SELECTINE $390,1 \pm 172,2$ ng/dl; euglicemia sICAM-1 $444,4 \pm 117,2$ ng/dl sVCAM-1 $715,2 \pm 113,3$ ng/dl P-SELECTINE $261,7 \pm 121,5$ ng/dl) e dei TBARS (iperglicemia malonaldeide 9 nmol/ml; euglicemia malonaldeide $6,25$

nmol/ml) è risultata essere proporzionale ai valori della glicemia a digiuno.

Conclusioni. I deficit di perfusione cerebrale regionale evidenziati con la metodica SPECT e presenti nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 con elevati livelli di glicemia, vengono ridotti con la correzione della glicemia. In questi pazienti che non presentano alcune complicazioni cardiovascolari, una condizione di iperglicemia determina verosimilmente una alterazione funzionale della vasomotilità cerebrale endotelio-dipendente che si manifesta con deficit di perfusione nelle regioni che più comunemente vanno incontro ad accidenti cerebrovascolari, come Attacchi Ischemici Transitori (TIA) e/o ictus. La disfunzione endoteliale associata ad iperglicemia è verosimile possa contribuire ai deficit perfusionali osservati.

E' noto infatti che la disfunzione endoteliale, caratterizzata da una alterazione del tono vascolare in senso vasocostrittivo, da un aumento della mitogenesi delle cellule muscolari lisce e da modificazioni protrombotiche e infiammatorie, innescava il processo aterosclerotico e la trombosi intravascolare che sono alla base degli eventi cerebrovascolari.

Sulla base di queste considerazioni il nostro studio basato sulla valutazione non invasiva della perfusione cerebrale attraverso la metodica SPECT e sulla misurazione dei markers infiammatori (molecole di adesione) e di stress ossidativo (TBARS) può rappresentare un avanzamento nel comprendere i meccanismi iniziali ancora reversibili del danno endoteliale a livello del circolo cerebrale nei pazienti con diabete mellito tipo 1.